Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Zur Ätiologie des gynäkologischen Karzinoms

(Eine Literaturstudie)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

INGEBORG BRÜNING

aus Bad Soden im Taunus

1964

8011

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Hans Roemer

Zur Ätiologie des gynäkologischen Karzinoms

(Eine Literaturstudie)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

INGEBORG BRÜNING

aus Bad Soden im Taunus

1964

Dekan: Professor. Dr. H. HARMS

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. J. SPECHTER

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. ROEMER

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
ÄTIOLOGIE DES GYNÄKOLOGISCHEN KARZINOMS	1
1. ÜBER DAS WESEN UND DIE URSACHEN DER KREBSKRANKHEIT	2
a) Physikalische Faktoren	3
b) Chemische Faktoren	4
c) Hormonale Faktoren	5
d) Intrazelluläre Vorgänge	6
2. RASSISCHER EINFLUSS UND VERERBUNG	8
3. THEORIEN ÜBER DIE ENTSTEHUNG DES KREBSES	10
4. RESISTENZ UND ABWEHR DES KREBS-KRANKEN ORGANISMUS	15
5. ÄTIOLOGIE DES CARCINOMA OVARII	16
6. ÄTIOLOGIE DES CARCINOMA TUBAE	20
7. ÄTIOLOGIE DES CARCINOMA CORPORIS UTERI	22
8. ÄTIOLOGIE DES CARCINOMA COLLI UTERI	25
9. ÄTIOLOGIE DER CARCINOMAE VULVAE ET VAGINAE	30
10. DISKUSSION	32
11. ZUSAMMENFASSUNG	34
LITERATURNACHWEISE	35
LEBENSLAUF	54

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547601_0068

Ätiologie des gynäkologischen Karzinoms

Es ist das Ziel dieser Arbeit, zusammenzufassen, was heute über die Ätiologie des gynäkologischen Karzinoms bekannt ist. Soviel wie möglich über das Wesen und die Ursache dieser gefürchteten Krankheit zu erfahren und zu erforschen, ist von größter Bedeutung. Nur so wird es möglich sein, durch daraus resultierende geeignete Prophylaxe dieses schwere Leiden zu verhüten und noch besser zu bekämpfen.

1. ÜBER DAS WESEN UND DIE URSACHEN DER KREBSKRANKHEIT

Heute weiß man durch eine Vielzahl an Experimenten und Beobachtungen über die Krebszelle mehr, als über viele normale Zellen. Es ist bewiesen, daß jede Tumorzelle - also nicht nur die Krebszelle - aus den körpereigenen Zellen des Trägers entsteht. Die verschiedensten Theorien über die Ursache sind aufgestellt worden.

A. Dietrich (30) hat die für die Tumorentstehung verantwortlichen Faktoren in Übereinstimmung mit anderen Autoren zusammengefaßt. Danach sind zu unterscheiden:

1. Die örtliche Geschwulstanlage (Determinationsfaktor). Die Geschwulstanlage entsteht durch die Umwandlung der Normalzelle in die Tumorzelle.

2. Die Auslösung der Geschwulstbildung (Realisation). Diese kann durch äußere Einwirkungen (krebserzeugende Substanzen) oder innere Einflüsse (Wirkstoffen) erfolgen.

3. Ferner bedarf die Abartung der Zellen zur Entfaltung noch der allgemeinen Geschwulstbereitschaft (Disposition) (17).

Experimente und klinische Beobachtungen der letzten Jahrzehnte führten zu dem Ergebnis, daß die bösartigen Geschwülste nicht durch einen einheitlichen "Krebserreger" hervorgerufen werden, sondern, daß offenbar verschiedene Faktoren zusammenwirken. Nur in einem kleinen Teil der Fälle findet sich eine eindeutige ursächliche Beziehung zu bestimmten Krebsnoxen, wie dies von den Berufskrebsen bekannt ist. Diese machen aber kaum den hundertsten Teil der gesamten Karzinome aus.

So scheint es, daß für die Entstehung des Krebses die Syncarcinogenese die wesentlichste Rolle spielt. Bei dem Zusammenwirken einer Reihe verschiedener Faktoren wird der eine oder andere stärker in den Vordergrund gerückt und kann somit eine größere Bedeutung vortäuschen, als ihm tatsächlich zukommt (143).

Nach früherer Auffassung ging die Umwandlung der Normalzelle in eine Geschwulstzelle spontan vor sich, d.h. ohne für uns erkennbare Ursachen. Heute gilt es als gesichert, daß der Krebs sowohl durch äußere Faktoren ausgelöst wird,

als auch endogen entstehen kann. Zahlreiche kanzerogene Agentien sind in unserer Umwelt zu suchen (175).

Im Tierexperiment ist es gelungen, durch die verschiedensten Faktoren (genetischer, hormonaler, infektiöser, nutritiver, aktinischer und chemischer Art) an fast allen Organen Krebs zu erzeugen (144).

Auch die klinischen Beobachtungen und Untersuchungen am Menschen beweisen, daß vor allem physikalische, chemische und hormonale Faktoren die Umwandlung der Normalzellen in Krebszellen herbeiführen können.

a) Physikalische Faktoren

Zu diesen gehören Röntgen- und Radiumstrahlen, ferner mechanisch-traumatische Einwirkungen.

Für die Therapie des Krebses spielen Röntgen- und Radiumstrahlen eine bedeutende Rolle. Andererseits dürfte aber auch kein Zweifel mehr an der kanzerogenen Wirkung dieser Strahlen bestehen. Zahlreiche Experimente und die große klinische Erfahrung der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, daß unter bestimmten Verhältnissen die Strahlen verantwortlich für den Kanzerisierungsvorgang der Zelle sind (185, 200).

Das Trauma als Ursache für ein Karzinom kann auf Grund der Kriegserfahrungen abgelehnt werden (31). Die meisten Traumen heilen, ob primär oder sekundär, ohne Tumorbildung. Das einmalige Trauma scheint somit für die Ätiologie bedeutungslos zu sein.

Anders verhält es sich mit den wiederholten Traumen. Bei einer ständigen traumatischen Einwirkung kann es schließlich doch zur Tumorentstehung kommen. Ein Beispiel sind die lange Zeit in den Geweben liegenden Fremdkörper, wie intrauterine Pessare. Der ständige chronische Reiz kann ein Druckulkus bewirken und dieses schließlich karzinomatös entarten (44). Es bleibt allerdings dahingestellt, ob die krebsauslösende Ursache in dem wiederholten Trauma oder in der durch den chronischen Reiz erfolgten Entzündung zu suchen ist.

Von vielen Autoren wird das Geburtstrauma als Ursache für die Kollumkarzinomentstehung verantwortlich gemacht (53, 158). Aus der Statistik geht

hervor, daß das carcinoma colli uteri sehr selten bei Nulliparae vorkommt. Doch wenn auch die mit der Geburt verbundenen und oft wiederholten Verwundungsreize eine fortgesetzte Gewebsschädigung bedeuten, so kommt es in vielen Fällen ebenso spontan, d.h. ohne ersichtliche Ursache zur Karzinomentstehung.

Grundsätzlich muß man das Trauma als einzige Ursache ablehnen, zumal es kaum gelingen wird, den Beginn einer bösartigen Geschwulst exakt festzulegen und damit zu beweisen, daß der Tumor durch das Trauma entstanden ist.

b) Chemische Faktoren

Es sind heute weit über fünfhundert Stoffe mit kanzerogener Wirkung bekannt (57). Dies sind vor allem gewisse polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine und alkylierend wirkende Verbindungen (28). Als Prototyp gilt der durch das Benzypren erzeugte Tumor.

Der Angriffspunkt der kanzerogenen Substanzen ist an der Zelle zu suchen. Die kanzerogene Wirkung ist irreversibel und bleibt voll summationsfähig bestehen (40). Die einmal gesetzten Schäden werden auch bei der Mitose nicht eliminiert, sondern auf die Tochterzellen vererbt (164).

Für die Ätiologie des gynäkologischen Karzinoms sind vor allem Teerkohlenderivate, wie Lysol, Kreolin und Karbolsäure von Interesse, die zu vaginalen Spülungen verwendet werden. Ein ständiger Reiz durch diese Substanzen, besonders in starker Konzentration, muß zu einer Vernichtung der Scheidenflora und damit einer Wegbereitung für die Entzündung führen. Es wird auf die nicht zu unterschätzende Bedeutung dieses Faktors für die Ätiologie des Kollumkarzinoms hingewiesen (108).

Ein anderes kanzerogenes Agens, welches besonders in den letzten Jahren heftig diskutiert wird, aber von Theilhaber (181) schon 1913 erwähnt wurde, ist das Smegma. Die karzinogene Wirkung des Smegmas soll seinem Gehalt an Squalen zuzuschreiben sein. Das Squalen, welches in allen sebumähnlichen Substanzen enthalten ist, wirkt sich dysregulierend auf die Keratinbildung aus. Es wird die Möglichkeit ausgesprochen, daß ein Überschuß an Keratinen einen endogenen Reiz ausüben kann, der zur Umwandlung normaler Zellen in Krebszellen führt (104). Man erklärt das signifikant seltenere Vorkommen des Portio-

karzinoms bei jüdischen Frauen damit, daß diese in viel geringerem Maße dem intravaginalen Kontakt mit Smegma ausgesetzt sind (48).

Die besondere Bedeutung der krebserzeugenden chemischen Stoffe liegt aber darin, daß sie in engen Beziehungen zu Substanzen stehen, die im Körper selbst gebildet werden (32). Dazu gehören die Steroide mit ihren wichtigen Verbindungen, wie Gallensäuren, Cholesterin, Provitamin D und die Hormone der Nebennieren und Keimdrüsen. Alle diese Steroide stehen in struktureller Beziehung zu den krebserzeugenden polycyclischen Kohlenwasserstoffen. Somit besteht die Möglichkeit für den Organismus infolge einer Störung im Stoffwechsel, angeborener oder erworbener Art, schädigende Verbindungen aus diesen Substanzen zu produzieren.

Aber nicht nur eine Umwandlung vorhandener Steroide ist möglich, sondern es könnte auch ein Defekt in ihrem Aufbau vorliegen (29). Der Organismus synthetisiert die Steroide aus Essigsäurebausteinen, durch ein "unnormales" Enzym könnte dieser Aufbau in falsche Bahnen gelenkt werden. Dies sind naheliegende Hypothesen, wenn man die strukturellen Beziehungen zwischen Steroiden und krebserzeugenden Kohlenwasserstoffen betrachtet. Bisher sind aber derartige endogene Verbindungen im Organismus weder nachgewiesen noch isoliert worden (28).

c) Hormonale Faktoren

Da fast alle Stoffwechselvorgänge im Körper hormonell gesteuert werden, liegt es nahe, daß viele Wissenschaftler sich mit dem Problem, inwieweit Hormone für die Krebsentstehung und das Krebswachstum eine Rolle spielen, beschäftigen (166). Einige Autoren sehen die endokrine Gleichgewichtsstörung als Hauptfaktor für die durch Hormone entstandenen Krebse an (162). Dabei ist es noch ungeklärt, ob das betreffende Hormon kausal wirkt oder nur akzelerierend an der Karzinogenese teilnimmt. Die Bedeutung der Hypophyse wird durch Versuche Mühlbocks (125) bewiesen, da er zeigen konnte, daß nach Hypophysektomie keine Tumorerzeugung gelang, wohl aber nach Hypophysenimplantation.

Von allen endokrinen Einflüssen scheinen die Sexualhormone, vor allem das Follikelhormon, die meiste Bedeutung für die Krebsgenese zu haben. Es ist aber sicher, daß Geschlechtshormone nicht direkt krebserzeugend wirken.

Butenandt (20) konnte durch umfangreiche Untersuchungen zeigen, daß das Follikelhormon nur dann die Krebsentstehung fördert, wenn das eigentliche kanzerogene Agens vorhanden ist. Er spricht deshalb von "bedingt kanzerogenen" Substanzen.

d) Intrazelluläre Vorgänge

Außer diesen Ursachen seien sie physikalischer, chemischer oder hormonaler Natur, ergibt sich auch durch die Erforschung der intrazellulären Veränderungen, die das Tumorgewebe aufweist, manch bedeutender Hinweis auf die Krebsgenese (73). Für die Umwandlungen in der Zelle sind besonders die Proteine, ferner die Fermentleistungen der Zelle und die energieliefernden Stoffwechselvorgänge von Interesse.

Durch Kögls (89) Untersuchungen vor einigen Jahren glaubte man einen bedeutenden Unterschied zwischen den Proteinen des Tumorgewebes und denen des normalen Gewebes entdeckt zu haben. Danach hat die Krebszelle die Fähigkeit verloren, in ihr Struktureiweiß ausschließlich "natürliche" Aminosäuren einzubauen. Dieser eindeutige qualitative Unterschied, der sich vor allem im Auftreten von d-Glutaminsäure äußern sollte, hat aber kritischen Nachprüfungen nicht standhalten können (97, 119).

Eine besondere Bedeutung unter den Proteinen kommt den Nukleinsäuren zu, da viele Überlegungen dafür sprechen, daß sie maßgeblich an der malignen Entartung der Zellen beteiligt sind (58). Die Hauptfunktion der Nukleinsäuren betrifft die zelluläre Vererbung und das Wachstum der Zellen. Es konnte eine Erhöhung des Gesamtnukleinsäuregehaltes in verschiedenen malignen Tumoren festgestellt werden (146), ohne, daß man dies aber für eine Spezifität des Tumorgewebes ansehen dürfte, da in allen schnell wachsenden Geweben die Nukleinsäuren vermehrt sind.

Auch die Aktivität der Enzyme des Eiweißstoffwechsels ist im allgemeinen in maligne entarteten Geweben gesteigert. Die sehr unterschiedlichen Ergebnisse über eine veränderte Leistung der einzelnen Fermente konnte noch zu keinem klärenden Resultat führen.

Miller und Miller (120) halten die Bildung eines Kanzerogen-Eiweißkomplexes für möglich. Dabei könnte das Protein Fermentcharakter tragen. Die

Vorstellung geht dahin, daß das Kanzerogen (z.B. ein Farbstoff) allmählich abgebaut wird und das festgebundene Enzym ebenfalls, so daß schließlich wichtige Fermente aus der Zelle eliminiert werden.

Ein anderer Hinweis auf die Krebsgenese wurde durch Warburg (193) erbracht, der als Erster einen Unterschied im Energiestoffwechsel zwischen neoplastischem und gesundem Gewebe fand. Krebse gehören zu den Geweben, die eine hohe anaerobe Glykolyse aufweisen, während die Atmung in den Hintergrund tritt (145). Tumorzellen decken ihren Energiebedarf auch bei Sättigung mit Sauerstoff weiterhin durch Gärung. Daraus wird geschlossen, daß ein Fermentdefekt der Krebszelle vorliegt (152). Euler (46) hält diesen Defekt für eine Störung im Cytochromsystem. Durch die unvollständige Oxydation der Glukose kommt es zur Anhäufung verschiedener Zwischenprodukte des Zitronensäurezyklus, wodurch eine starke anaerobe Säurebildung resultiert.

Der große Verbrauch der Tumorzelle an Kohlenhydraten ist von Interesse für das viel diskutierte Syntropieproblem Diabetes und Krebs. Statistische Untersuchungen und klinische Befunde lassen zahlreiche Widersprüche erkennen.

Durch die diabetische Stoffwechselstörung scheint einerseits das Wachstum des Karzinoms fortzuschreiten. Die Ursache liegt in der, oft bis auf das zwanzigfach gesteigerten, Milchsäuregärung des Krebsgewebes. Auch die großen Mengen an Glukose, die beim Diabetiker zur Verfügung stehen, begünstigen vermutlich das Wachstum eines Karzinoms auf dem Boden einer diabetischen Stoffwechselstörung (204).

Andererseits soll aber die acidotische Stoffwechsellage und das vermehrte Auftreten intermediärer Stoffwechselprodukte eine Ausbreitung des Karzinoms beim Diabetiker verhindern (155).

Aus den gegensätzlichen Meinungen der verschiedenen Autoren zu diesem Thema ergibt sich, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Diabetes mellitus und dem Auftreten des Karzinoms weder abgelehnt noch bestätigt werden kann (138).

2. RASSISCHER EINFLUSS UND VERERBUNG

In der Häufigkeit des Krebses, vor allem in dem Vorkommen bestimmter Krebslokalisationen zeigen sich bei den einzelnen Völkern und Rassen gewisse Unterschiede.

Die Rassenforschung hat aber beweisen können, daß dieser Unterschied nicht immer durch die Rasse selbst bedingt ist, sondern daß Gewohnheiten, Riten und Milieu ebenfalls eine Rolle spielen (123).

Es ist bekannt, daß das Peniskarzinom bei Juden nicht, oder nur selten auftritt, im Gegensatz zu anderen Rassen. Für diese Tatsache wird der Ritus der Beschneidung und damit Wegfall des Smegma präputii verantwortlich gemacht und nicht die rassische Verschiedenheit. Bei den Hindus und Moslems, die unter ähnlichen hygienischen und kulturellen Verhältnissen leben, ist das Peniskarzinom eine der häufigsten Krebsformen. Darin ist jedoch kein Widerspruch zu sehen, sondern die Erklärung liegt in der Tatsache, daß bei den Hindus die Beschneidung nicht üblich ist und bei den Moslems erst in späteren Lebensjahren vorgenommen wird.

Andererseits scheinen auch viele Fakten für das Bestehen rassischer Unterschiede in der Krebsdisposition zu sprechen. Bei den Japanerinnen findet man eine hohe Zahl an Genitalkarzinomen, bei den Negern ist der Hautkrebs sehr selten und bei den Chinesen ist das primäre Leberkarzinom unverhältnismäßig häufiger als bei den anderen Rassen (10).

Die Frage der erblichen Belastung hat in besonderer Intensität die Erb- und Familienforschung beschäftigt. Zur Prüfung der Geschwulstvererbung beim Menschen ist das Zwillingsmaterial weitaus das Geeigneteste. Es sind seltene Sonderformen bösartiger Geschwülste bekannt, die eine ausgesprochene Erblichkeit nachweisen lassen, doch machen sie noch nicht ein Prozent der malignen Tumoren aus. Verschuer (187) stellt von seinem Standpunkt der Zwillingsforschung die gleiche Frage, die auch die Grundfrage nach der Bedeutung der Konstitution für den Krebs ist:

> "Wie kommt es, daß von erbgleichen Menschen, auch wenn sie zusammenleben und unter gleichen Umweltbedingungen stehen, nur der eine an Krebs erkrankt und vielleicht daran stirbt, während der andere gesund bleibt und ein hohes Alter erreicht?"

Bis heute konnte auf diese Frage noch keine befriedigende Antwort gegeben werden.

"Eine Allgemeindisposition auf genetischer Basis für Krebs ist bisher nicht sicher nachgewiesen (167)."

3. THEORIEN ÜBER DIE ENTSTEHUNG DES KREBSES

Über die Entstehung des Krebses sind eine Anzahl von Theorien bekannt. Jede von ihnen enthält zweifellos einen wahren Tatbestand. Aber das Kernproblem, die Ursache für die Umwandlung der normalen Körperzelle in die Krebszelle, kann keine Theorie letztlich erklären.

Die älteste Theorie ist die Reiztheorie. Virchow (188) wies bereits auf den Reiz, die Irritation, als Ursache hin. Seine Erfahrung lehrte schon, daß Karzinome sich besonders häufig auf chronisch-entzündlichem Boden entwickeln. Die Reiztheorie steht in Zusammenhang mit der Regenerationstheorie Fischer-Wasels (49). Er bewies, daß Krebs bevorzugt an Stellen gestörter Regeneration entsteht.

Dazu schreibt Letterer (98): "Die vergleichende Statistik der bösartigen epithelialen Geschwülste des Menschen hat gezeigt, daß diejenigen Organe, welche durch Bau und Funktion einen erheblichen Verschleiß an durch repetierende Regeneration wieder ersetzten Epithelien haben, besonders häufig an Krebs erkranken. Durch chronische Entzündungen wird die zuvorgegebene Struktur der Gewebe, insbesondere der Schleimhäute und der Epidermis zerstört. Von der Seite des Epithels wird das Verlorene durch Regeneration ersetzt. Somit kann eine chronische Entzündung unter Umständen als auslösender Faktor der Fehlregeneration angesehen werden (99). Auf Grund von Erfahrungen weiß man aber, daß die Fehlleitung der Regeneration zur Geschwulst, nicht, oder nur in besonderen Ausnahmen bei einmaliger Regeneration, sondern erst nach der infolge dauernder Zerstörung des Regenerationsblastems vielfach erzwungenen Wiederholung eintritt" (100).

Weder die Reiztheorie, noch die Regenerationstheorie kann aber die wirkliche Ursache der Krebsentstehung erklären. Sie sind besser als Theorien der Präkanzerose zu bezeichnen. Allen Präkanzerosen gemeinsam ist ihre Entstehung durch exogene oder endogene lang dauernde unphysiologische Reize (11).

Andere Theorien basieren auf der Überlegung, daß es bei den Entwicklungs- und Differenzierungsvorgängen der Frucht im Mutterleibe schon zu pathologischen Abwandlungen gekommen sein könnte.

Die Hypothese, die Cohnheim (24) aufstellte, beruht auf der Annahme, daß embryonales Keimmaterial in der frühesten Entwicklung im Körper als ver-

sprengte Gewebsteile liegen bleibt. Auf Grund seiner embryonalen Natur behält es die Fähigkeit zum selbstständigen Wachstum, die dann durch irgendeine Ursache zur Tumorbildung führen kann. Die Theorie hat sich in dieser Form nicht beweisen lassen, allein die Tatsache, daß es gelingt, an jeder beliebigen Stelle des Körpers durch kanzerogene Stoffe Krebs zu erzeugen, spricht dagegen.

Die ersten Vorstellungen über eine Kanzerisierung durch Mutation der Gene geht auf Boveri (16) zurück. Ein entschiedener Verfechter der Genmutationshypothese ist Bauer (12). Er hat versucht, sie wissenschaftlich zu fundieren, aber es gelang ihm nicht, eigenes, experimentelles Beweismaterial beizusteuern, welches die Richtigkeit dieser Theorie beweisen konnte (168). Durch seine Hypothese wurden jedoch die intrazellulären Vorgänge für die Entstehung des Krebes mehr in den Vordergrund gerückt. Die damalige Annahme, die gesamte genetische Substanz sei in den Chromosomen des Zellkerns verankert, führte dazu, nur im Bereich des Kerns eine Änderung zu suchen (59). Doch hat im Laufe der Jahre die Genmutationstheorie mehr und mehr der plasmatischen Mutationshypothese weichen müssen. Es gilt heute als bewiesen, daß auch das Cytoplasma an der genetischen Funktion beteiligt ist (55). Die cytoplasmatischen Organellen, vor allem die Mitochondrien sollen als Orte mutativer Veränderung beim Kanzerisierungsvorgang von wesentlicher Bedeutung sein (153). Gestützt wird diese Annahme durch die Feststellung, daß sich kanzerogene Substanzen in den Organellen anreichern können (60). Dagegen stehen andere Behauptungen, die eine Beteiligung der Mitochondrien ablehnen und die Veränderung die diese Organellen durch kanzerogene Stoffe erleiden, nur als Ausdruck einer toxischen Zellschädigung erklären (164).

Die plasmatische Mutationshypothese steht in Beziehung zur Stoffwechseltheorie Warburgs (194). Wenn auch die große Bedeutung, die dem Sauerstoffmangel zukommt, bewiesen werden konnte (56), ist aber nicht darin das Wesentliche der Ursache für die Umwandlung normaler Zellen in Maligne zu sehen, sondern in der irreversiblen Hemmung der Atmung. Andere Autoren halten es für fraglich, ob alle kanzerogenen Noxen, die wir kennen, primär zu einer Atmungsschädigung führen (19). Der Atmungsausfall wird durch den Gärungsanstieg energetisch kompensiert. Wenn die Gärung erscheint, verschwindet mehr oder weniger schnell die Differenzierung der Körperzellen (195).

Von vielen Autoren wird aber heute der für die Krebszelle charakteristische Gärungsstoffwechsel nicht als Ursache der krebsigen Umwandlung sondern als deren Folge angesehen (41).

Das Wesentliche der Stoffwechseltheorie ist also in der oxydativen Fermentstörung zu sehen. Nach Ansicht Seegers (152) kann diese Störung die Ursache oder Folge einer Virusbildung sein.

Es ist nicht neu, ein Virus für die Entstehung bösartiger Geschwülste verantwortlich zu machen. Seit der Entdeckung von Rous 1911 (149) müssen die Viren zu den Karzinogenen gerechnet werden.

Bei den Viren handelt es sich um biologische Elemente mit Nucleoproteidcharakter. Die Vermehrung erfolgt auf Kosten der Bestandteile der Wirtszelle. Wenn das Virus bei diesem Prozeß der Selbstvermehrung für die Wirtszelle wichtiges Material aufbraucht, muß die Zelle infolge der Virusinfektion zerstört werden (90). Für die Neubildung der Viren ist nicht das komplette Virus notwendig, sondern nur die Virusnukleinsäure, die entweder aus DNS oder RNS besteht. Es ist naheliegend, anzunehmen, daß die Anwesenheit eines zellfremden Elementes von Viruscharakter sich besonders auf die Eiweiß- und Nukleinsäuresynthese der Zelle auswirken muß.

Viele Autoren (70, 107), die eine Virusätiologie des Krebses für möglich halten, führen an, daß alle Virusinfektionen als Mutation der betroffenen Wirtszellen aufzufassen sind und daß das Schicksal der virusinfizierten Zelle oft in eine genetisch fixierte Konversion ausmündet (68).

Diese Verallgemeinerung der Virusinfektion als zelluläre Mutation wurde bisher nicht allgemein akzeptiert (3).

Zieht man ein exogenes Virus in Betracht, bestehen gewisse Analogien zu den Bakteriophagen. Wenn der Körper neoplastische Viren beherbergen kann, können diese harmlos sein und latent bleiben, bis ein provozierendes Kanzerogen einwirkt, welches dann die Zelle, die das Virus enthält, umstimmt (42). Das Kanzerogen wäre also lediglich als unterstützender Faktor bei der Geschwulstentstehung anzusehen. Es würde entweder das Virus aktivieren oder die Virusvermehrung in Gang bringen (154).

Bei der Annahme einer endogenen Natur der Tumorviren geht das Virus direkt aus Zellkonstituenten der betreffenden Zellart hervor. Wenn sich die onkogenen Viren von einer mutativen Änderung der cytoplasmatischen Organellen ableiten können, wäre eine Beziehung zu der plasmatischen Mutationshypothese geschaffen (133). Andere Vorstellungen gehen dahin, daß die Viren losgelöste Gene des Zellkerns darstellen, die im Zuge einer mutativen Änderung

induzierende Wirkung entfalten (37).

So wäre es denkbar, daß neben den chemischen und physikalischen Noxen auch Viren als biologische Faktoren zum Krebs führen könnten. Eine Virustheorie der Krebsentstehung ist nach dem heutigen Stand des Wissens durchaus diskutabel (164).

Aus allem Dargestellten geht hervor, daß es eine Unzahl von Kanzerogenen gibt: in Form einfacher Elemente, komplizierter chemischer Verbindungen, ferner physikalische Noxen und schließlich onkogene Viren. Da alle diese Faktoren zu dem gleichen Endresultat führen, wäre es anzunehmen, daß sie einem einheitlichen Wirkungsmechanismus unterstehen (61).

Verschiedene Autoren (22, 159) versuchen neuerdings mit der sogenannten Elektronentheorie die Krebsentstehung zu erklären. Danach ist die kanzerogene Wirkung auf eine besondere Konfiguration in der Dichte freier Elektronen in bestimmten Positionen des Moleküls zurückzuführen. Bisher hat diese Theorie aber nur die Wirksamkeit der kanzerogenen chemischen Stoffe näher deuten können.

Für die spezielle Ätiologie des gynäkologischen Karzinoms ist die Multiplizitätstheorie Hubers (79) von gewissem Interesse. Er überprüfte an einem großen Krankengut von Genitalkarzinomen die Verteilung verschiedener Multiplizitätstumoren. Bei 136 Fällen ergab sich eine Tumormultiplizität innerhalb der Genitalorgane. Davon waren in 10,8 % das Korpuskarzinom, in 32 % das Ovarialkarzinom und in 40 % das Tubenkarzinom mit multiplen Genitaltumoren vergesellschaftet (Metastasen wurden sorgfältig ausgeschlossen). Dagegen fand sich beim Vulva-, Vaginal- und Kollumkarzinom nur ein Prozentsatz von 0,4 - 1,6 %.

Diese statistischen Beweise berechtigen zu der Annahme, daß über den Zufall hinaus eine Krankheitsursache vorliegen muß, die auf verschiedene Genitalabschnitte einwirkt und multizentrisch die Geschwulstbildung auslöst. Somit lassen sich im Hinblick auf die Multiplizität bei den Karzinomen des weiblichen Genitale zwei Gruppen unterscheiden, die in ursächlicher Beziehung voneinander abweichen.

Bei den Karzinomen der Vulva, Vagina und Portio spielen exogene Faktoren in der Entstehung des Krebses offensichtlich die wesentliche Rolle.

Dagegen ist für die zweite Gruppe, zu der die Karzinome der Zervixschleim-

haut, der Tuben, Ovarien und des Gebärmutterkörpers gehören, die endogene Noxe anzunehmen. In dieser Gruppe findet sich ein gehäuftes Auftreten von multiplen Tumoren. Die Reizeinwirkung erfolgt also auf verschiedene funktionell zusammengehörende und gleichsinnig reagierende Organe.

In den folgenden Kapiteln über die spezielle Ätiologie des gynäkologischen Karzinoms wird man bestätigt finden, daß die Theorie Hubers nicht abwegig ist.

4. RESISTENZ UND ABWEHR DES KREBSKRANKEN ORGANISMUS

Über allen Theorien darf nicht vergessen werden, daß zur Entstehung des Karzinoms außer der Anlage und der Auslösung noch die individuelle Krebsbereitschaft des Körpers, die Disposition, gehört. Man hat sie für ein Fehlen der Immunität oder als mangelnde Resistenz des Organismus erklärt.

Offensichtlich ist die körpereigene Abwehr des Krebspatienten von großer Bedeutung. Dies konnte durch experimentelle Ausschaltung der Tumorabwehr bewiesen werden (66).

Klinische Untersuchungen über den Verlauf der Krankheit und Versuche über die unterschiedliche Transplantierbarkeit sprechen für das Vorliegen von bestimmten Mechanismen des Wirts gegen bösartige Tumoren, wobei unter anderem das Properdin eine Rolle zu spielen scheint (43, 159).

Beobachtungen (4) über das Verhalten des Properdins bei Frauen mit Neoplasmen des Uterus zeigten eine Verminderung des Serumproperdinspiegels. Auch andere Untersuchungen (84, 148) zielen darauf ab, die Pathogenese bösartiger Geschwülste ursächlich mit einem niedrigen Properdinspiegel in Zusammenhang zu bringen. Dies wird unterstützt durch die Erkenntnis, daß Stoffe, wie Benzol und Cortison, die den normalen Widerstand herabsetzen können, sich leicht mit Properdin verbinden (72).

Auch der Nachweis allergischer Antikörper im Serum Krebskranker zeigt, daß eine körpereigene Abwehr gegenüber der malignen Geschwulst vorhanden ist (34). Trotzdem konnte es bisher noch nicht bewiesen werden, ob der Körper über eine spezifische Abwehrreaktion gegen Krebs verfügt oder ob die Krebsabwehr nicht im wesentlichen auf unspezifischen Faktoren beruht.

Fromme (51) betont besonders die wichtige Rolle, die das Mesenchym für die Krebsabwehr spielt. Das Epithel wächst in das Bindegewebe ein, ist dieses geschwächt, könne ein Karzinom sich leichter entwickeln. Er begründet damit auch das gehäufte Vorkommen der Krebsentstehung im höheren Alter, wenn schon rein physiologisch die Kraft des Mesenchyms nachläßt.

5. ÄTIOLOGIE DES CARCINOMA OVARII

Im menschlichen Körper gibt es wohl kein Organ, welches eine derartige Vielzahl von Geschwülsten aufweist, wie das Ovar. Von diesen Ovarialtumoren sind durchschnittlich 20 - 30 % Karzinome. Nach Martius (113) werden sie wie folgt unterteilt:

1. Die meistens soliden primären Eierstockkrebse
2. Die viel häufigeren sekundär karzinomatös entarteten Kystadenome
3. Metastatische Ovarialkarzinome

Von Interesse für die Ätiologie sind die beiden ersten Gruppen.

Nach Angaben Kottmeyers und Corscadens (91) beträgt der %uale Anteil der Fälle mit einem Ovarialkarzinom an der Gesamtzahl gynäkologischer Krebse etwa 8 - 14 %. Allan und Hertig (2) fanden bei 1740 proliferativen Ovarialtumoren 265 Eierstockskrebse = 15,2 %.

Eine Statistik der Frauenklinik Leipzig (124) zeigt, daß fast 20 % der dort vorkommenden Ovarialtumoren primäre Karzinome sind. Die Alterstabelle dieser Fälle hat ihren Gipfel um das 50. Lebensjahr, aber auch spätere Jahre sind noch häufig vertreten. Nach Ansicht der meisten Autoren scheint das bevorzugte Alter zwischen dem 45. und 64. Lebensjahr zu liegen (127). Es handelt sich also vorwiegend um Frauen, die bereits in der Menopause sind.

In Ermangelung gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse über die Ursachen des Eierstockkrebses haben manche Forscher Zusammenhänge zwischen ihm und der Genitalfunktion der erkrankten Frauen gesucht. Es wurde beobachtet, daß bei 25 - 50 % die Menarche verspätet eingetreten war, wenn man das 16. Lebensjahr für die Spätmenarche einsetzt (118). Über ein besonders verfrühtes oder verspätetes Eintreten der Menopause wird nichts berichtet. Auf der Suche nach anderen Anhaltspunkten brachte man das Geschlechtsleben in Zusammenhang mit der Entstehung des Karzinoms. Frühere Angaben schrieben der verheirateten und kinderreichen Frau eine besondere Disposition für den Ovarialkrebs zu (165). Neuere Untersuchungen führten aber zu einem gegenteiligen Ergebnis. Man fand, daß Nulliparae und selten schwanger gewesene Frauen eher zur Entwicklung eines autochthon entstehenden Ovarialkarzinom

neigen, als die häufig schwanger gewesenen.

Bemerkenswert ist die von vielen Autoren angegebene hohe Sterilitätszahl der erkrankten Frauen. Dockerty (35) gibt 40 % an, Moebius (124) 29,5 % und Munell (129) 31,8 %. Weeks (199) hatte unter seinen durchuntersuchten Fällen 71 % Nulliparae.

Ein Zusammenhang zwischen Sterilität und Ovarialkarzinom ist also nicht ohne weiteres abzulehnen. Es kann ein Hinweis auf eine erhöhte Disposition leistungsschwacher oder fehlgesteuerter Organe zur Neoplasmabildung sein(127). A. Mayer (117) sagt dazu: "Wahrscheinlich sind Sterilität und Geschwulst die gleichzeitigen Ausdrücke einer gemeinsamen, vielleicht in der Anlage begründeten Ursache, die den Eierstock so beeinflußt, daß es zunächst zur Sterilität und dann zur Tumorbildung kommt."

Zur Klärung welche Faktoren bei der Entstehung des Ovarialkarzinom eine Rolle spielen könnten, wurden gemeinsame Symptome, welche die erkrankten Frauen in der "Vorkrebszeit" hatten, zusammengestellt. Seybold (156) stufte sie wie folgt ein:

1. Präkanzerosen mit pathol.-anat. Grundlage:
   a) Mißbildungen, Hypoplasien, Hyperplasien am Ovar selbst und an vom Ovar beeinflußten Organen
   b) Degenerationserscheinungen ohne entzündl. Charakter: Senile Degeneration des Ovars, zystische Degeneration, Atrophien, Strahlenschädigungen
   c) Entzündliche Läsionen des Ovars: Spezifische und unspezifische Oophoritis, Nachbarschaftsentzündungen mit chron. Hyperämie, Blutungen im Ovar, Traumen, Operationen.
2. Präkanzerosen mit mehr funktioneller Grundlage:
   a) Direkte ovarielle Insuffizienzen bzw. hormonale Fehlsteuerungen: Sterilität, ovarielle Zyklusstörungen, Spätmenarche.
   b) Fehlgesteuerte Komplexwirkung auf dem Weg über andere inkretorische Drüsen.

Untersuchungen an der Tübinger Frauenklinik ergaben, daß sich bei fast allen an Ovarialkarzinom erkrankten Frauen die eine oder andere der oben genannten Präkanzerosen fand (156).

Tierexperimentliche Untersuchungen (103, 126) zeigten, daß Ovarialtumoren durch eine endokrine Dysfunktion, als Folge einer relativen Überproduktion des gonadotropen Hormons der Hypophyse, entstehen können. Nach Röntgenbestrahlung des Ovars, ebenfalls durch die sogenannte Ovarialfragmentation oder Teilkastration sinkt die Follikelhormonproduktion ab und bedingt wiederum eine Mehrsekretion des gonadotropen Hormons der Hypophyse. Dieses wird verantwortlich gemacht für die Entstehung der Ovarialtumoren (38).

Diese Versuche an Mäusen sprechen für eine hormonale Genese der Eierstocksgeschwülste. In wie weit sich diese Beobachtungen auf das Zustandekommen der menschlichen Ovarialkarzinome ausdehnen läßt, ist noch ungeklärt. Die Vermutung wird aber ausgesprochen, daß in der vielfach angewandten Röntgenkastration der Frau eine der Ursachen für die Karzinomentstehung zu suchen ist. Huber (78) hält eine direkte tumorinduzierende Wirkung der Röntgenbehandlung für unwahrscheinlich. "Doch besteht die Möglichkeit, wie die Tierexperimente zeigen, daß die Strahlen auf das interstitielle Drüsengewebe stimulierend wirken und so eine spätere Geschwulstbildung begünstigen oder auslösen können."

In der neueren Literatur mehren sich die Fälle, bei denen das Ovarialkarzinom aus einer endometrialen Zyste entstand (121). Vor allem von amerikanischer Seite wird das Entstehen des Karzinoms auf dem Boden einer Endometriosis durchaus für möglich gehalten (140, 151, 80).

Schon 1925 veröffentlichte Sampson (150) eine ausführliche Arbeit, in welcher er 7 derartige Fälle beschrieb. Um sicher zu sein, daß es das endometriale Gewebe ist, welches bösartig wurde, verlangte er die Erfüllung zweier Bedingungen:

1. Den Beweis, daß sowohl das Karzinom, als auch das an sich gutartige endometriale Gewebe im selben Ovar sind.
2. Den Beweis, daß das Karzinom in diesem Gewebe gewachsen ist, und nicht einen anderen Ursprung hat.

Allan und Hertig (2) prüften nach diesen Gesichtspunkten 265 Ovarialtumoren. Bei drei von ihnen waren sie überzeugt, daß das Karzinom durch eine bösartige Transformierung der Endometriose entstanden war.

Bisher sind in der Literatur die beschriebenen und bewiesenen Fälle zwar selten, doch kann es als sicher gelten, daß eine Endometriose des Ovars die

Ursache für die Bildung eines Karzinoms darstellen mag (160, 94).

Über einen anderen sehr seltenen Fall von Karzinomentstehung im Ovar wurde von Schwenzer (177) berichtet. Nach einer Salpingographie mit Thorotrast, die 23 Jahre zurücklag, kam es zu der Entwicklung eines Eierstockkarzinoms. Es wird angenommen, daß es sich bei der Entstehung um die Folge des radioaktiven Zerfalls der kleinen im Ovar abgelagerten Thorotrastmengen handelt, die aus der Umgebung dorthin eingeschleppt wurden. Dies könnte ein Beweis für die maligne Entartung des Gewebes durch einen jahrelangen Fremdkörperreiz sein, verbunden mit der Wirkung des Radiums.

Für die Ätiologie des Ovarialkarzinoms hat die Feststellung von Antigenen in menschlichem carcinomatösen Ovarialgewebe zu einem neuen Fortschritt geführt. Krongold (92) gelang es, zwei verschiedene Antigene nachzuweisen, ein "hochspezifisches" und ein "allgemein Tumorspezifisches". Durch diese Untersuchungen ist das Vorkommen spezifischer Abwehrreaktionen gegenüber dem malignen Wachstum sehr wahrscheinlich gemacht worden.

6. ÄTIOLOGIE DES CARCINOMA TUBAE

Das primäre Tubenkarzinom kommt außerordentlich selten vor. Nach Waldeyer (191) entfallen 0,5 - 1 % aller gynäkologischen Krebse auf die Tuben. Martzloff (116) gibt 0,4 - 1,3 % an.

Der Eileiterkrebs ist der bösartigste aller Tumoren im weiblichen Genitaltrakt (67). Die daran erkrankten Frauen befinden sich meist zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Besondere Beziehungen zum Geschlechtsleben, die für die Ätiologie bedeutend sein könnten, wurden nicht festgestellt. Auffallend ist aber die Häufigkeit der Sterilität. H. A. Dietrich (33) führt an, daß die Sterilität bei den verheirateten und am Tubenkarzinom erkrankten Frauen mit 44 % höher liegt, als der durchschnittlichen Sterilität der Frau in der Ehe entsprechen würde. Da Eileiterentzündungen oft die Ursache der Unfruchtbarkeit sind, ist die, vor allem früher verbreitete Meinung, nicht abwegig, daß chronische Entzündungen die wesentlichste Rolle in der Ätiologie des Tubenkarzinoms spielen (171) Als Beweis für die entzündliche Entstehung des Eileiterkrebs gelten der Nachweis entzündlicher Residuen der Tubenwand, ferner die häufige Entwicklung des Karzinoms in einer Saktosalpinx. Im Laufe der Jahre haben sich die Anschauungen darüber gewandelt. Trotzdem wird auch in der neuesten Literatur die Salpingitis immer wieder in Betracht gezogen, wenn auch die Häufigkeit der Tubenentzündungen in keinem Vergleich zur Seltenheit des Eileiterkrebses steht (27).

Das wichtigste Argument gegen die Annahme, daß die Entzündung den Krebs verschulde, ist vor allem die Erwägung, daß man überhaupt über die Beziehungen der Entzündung zur Krebsbildung auch in anderen Organen so gut wie noch nichts weiß (136).

Auch die papillären Karzinome und die Papillome in der Tube werden in ursächliche Beziehung zueinander gebracht (93). Da die Papillome niemals aus gesunder Schleimhaut entstehen entarten sie häufig karzinomatös. Die Erfahrung lehrt aber, daß die meisten Karzinome direkt aus der Tubenschleimhaut entspringen. Es gibt allerdings echte Papillome, die leicht degenerieren, wie die analoge Schwestergeschwulst im Ovar.

Ein anderer Faktor, der für die Theorie der Entzündung sprechen könnte, ist

der mögliche Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Karzinomentstehung. Die Eileiter werden am häufigsten von allen Genitalorganen von der Tuberkulose befallen (115). Es ist aber nur selten gelungen, zu beweisen, daß sich ein Tubenkarzinom auf dem Boden einer Tuberkulose entwickelt hat (64).

In diesem Zusammenhang wurden in den letzten Jahren neue Beobachtungen gemacht. Bei gleichzeitigem Vorkommen eines Adenokarzinoms der Tube und Tuberkulose entwickelte sich der Krebs nicht unter demEinfluß der chronischen Entzündung, sondern die Tuberkulose verursachte durch Entdifferenzierung die Umwandlung der Tubenschleimhaut in eine Endometriose. Diese ist als die Grundlage der Karzinomentstehung anzusehen (186).

Auch nach der Ansicht anderer Autoren ist das Eileiterkarzinom vom Typus eines endometrialen Krebses und entsteht auf der Basis der Tubenendometriose, dessen Reste man nach Manifestierung des Karzinoms finden kann, am häufigsten in Form von Fibroadenomatosis des Tubenisthmus. In der Anamnese dieser Erkrankten ist meist eine Tuberkulose zu finden (77). Zu diesen Beobachtungen steht die Ansicht Hubers (79) in gewissem Gegensatz. Nach seiner bereits erwähnten Multiplizitätstheorie muß für die Entstehung des Tubenkrebs eine endogene Noxe angenommen werden.

Zusammenfassend zeigt sich, daß die Ätiologie des Tubenkarzinoms nicht einheitlich beurteilt wird. Im Vordergrund steht der umstrittene Faktor der Entzündung, ferner die Tuberkulose und die Endometriose. Außerdem die Anschauung Hubers, die einen endogenen Faktor als Ursache der Karzinomentstehung für möglich hält.

7. ÄTIOLOGIE DES CARCINOMA CORPORIS UTERI

Das Gebärmutterkörperkarzinom steht in Bezug auf das Vorkommen der gynäkologischen Krebslokalisationen an zweiter Stelle.

Das Durchschnittsalter wurde mit 61 Jahren errechnet (197). Die Erkrankung tritt also vorwiegend in der Menopause auf, eine Zeit, in der es zur Atrophie der Genitalien kommt und die Ovarialfunktion erlischt.

Viele Autoren sind der Meinung, daß die Entstehung des Karzinoms der Uterusschleimhaut bei völliger Abwesenheit von Follikelhormon unvorstellbar sei (79, 81). "Das Korpuskarzinom kann sich lediglich auf der Basis einer bereits proliferierten Schleimhaut entwickeln, und für die Proliferation ist Follikelhormon eine unbedingte Voraussetzung (82)."

Es ist nicht neu, daß zwischen der hormonalen Tätigkeit und dem Karzinom ein Zusammenhang gesucht wird. Schon früher nahm man an, daß der Funktion der Ovarien dabei eine besondere Rolle zukommt.

Die Ovarien unterstehen aber wiederum dem hypophysär-dienzephalen Regulationsmechanismus. Es wurde über Fälle berichtet, bei denen eine Dysfunktion dieses Mechanismus als die Ursache der Adenokarzinomentstehung im corpus uteri angenommen werden kann (128).

Die Möglichkeit, daß eine vermehrte Follikelhormonausschüttung zur Krebsentstehung beitragen kann, wird heftig diskutiert. Eine Hyperfollikulinie findet ihren morphologischen Niederschlag in der gland. zyst. Hyperplasie, dem Korpuspolypen und einer Hyperproliferation des Endometriums im Sinne einer Polyposis (87). Ob diese krankhaften Veränderungen der Schleimhaut eine Prädisposition für die Entstehung des Korpuskarzinoms darstellen, wird in der Literatur verschieden ausgelegt.

Nach Butenandt (21) ist das Follikelhormon "bedingt krebsauslösend". Zweifellos ist es imstande das Krebswachstum anzuregen, falls bereits vorgebildete Karzinomzellen vorhanden sind (176). Der gleichen Ansicht sind auch andere Autoren und stimmen darin überein, daß die Hormone die Bereitschaft zur krebsigen Umwandlung der Zellen fördern, weil sie die Vermehrung anregen (39, 52).

Vorster (189) hebt hervor, daß bei einem Vergleich zwischen gewöhnlichem Korpuskarzinom und einem Korpuskarzinom nach gland.-zyst. Hyperplasie weder ein Unterschied im klinischen Auftreten, noch im Verlauf, noch im histologischen Bild zu finden ist. Seiner Meinung nach gibt es für beide Karzinome nur eine Ursache, und diese kann, wie es für die gland.-zyst.Hyperplasie bewiesen ist, in einer verstärkten Follikelhormonproduktion zu suchen sein.

Andere Autoren (74) konnten zeigen, daß die histologische Untersuchung des Currettagematerials schon lange vor Manifestierung des adenomatösen Karzinoms typische Bilder von leichter glandulärer Hyperplasie bis zur ausgesprochenen hyperplasia polyposa aufwies. In kurzen Abständen vor Auftreten des Karzinoms häuften sich die Grenzfälle, die sogenannten "borderlines lesiones".

Von anderer Seite (196, 201, 183, 134) wird ein ätiologischer Zusammenhang zwischen glandulär-zystischer Hyperplasie und der Karzinomentstehung abgelehnt und festgestellt, daß beide Krankheiten lediglich nebeneinander vorkommen. Dies wird unterstützt durch die Beobachtung, daß das häufigste Vorkommen der Hyperplasie im 5. Lebensjahrzehnt liegt und nach 50 abnimmt, dagegen das des Korpuskarzinoms zu. Sollte Hyperplasie eine präkanzeröse Erscheinung sein, müßte man aber eine Parallele ziehen können zwischen dem Altersvorkommen beider Erkrankungen (180).

Auch zahlreiche klinische Erfahrungen sprechen gegen das Follikelhormon als kanzerogenes Agens. Geist und Salmon (54) behandelten 206 Frauen jahrelang mit hohen Östrogendosen und in keinem Fall kam es zu der Entwicklung eines Korpuskarzinoms.

Andererseits wird die Bedeutung des Follikelhormons für die Ätiologie des carcinoma corporis uteri durch folgende Tatsachen gestützt:

1. Die gelegentlich beobachtete Vergesellschaftung von Korpuskarzinom mit follikelhormonaktiven Ovarialtumoren. Granulosa- und Thekazelltumoren können über lange Zeit hin recht erhebliche Mengen von Follikelhormon abgeben. Rawson (142) betont die Gefahr der Karzinomentstehung bei Existenz derartiger Ovarialtumoren, die nach Dockerty und Mussey (36) in 15% der Fälle zu beobachten sind. Die Zahl entspricht der allgemein im Schrifttum angegebenen von 12 - 20 % (88, 196).

2. In der Literatur wird ferner häufig berichtet, daß ein Korpuskarzinom nach längerer Follikelhormonmedikamentation entstand (192, 26, 128).

3. Die Untersuchung des Vaginalsmears karzinomkranker Frauen in der Menopause auf Gehalt an Östrogenen ergab ein, für das Korpus- und Kollumkarzinom, entgegengesetztes Verhältnis. Der Vaginalabstrich der an Korpuskarzinom erkrankten Frauen wies eine erheblich erhöhte östrogene Aktivität auf (106).

4. Von einigen Autoren (198) wird der Befund bestätigt, daß die Menopause bei Patientinnen mit Gebärmutterkrebs später als normal einsetzte. Die dadurch verursachte Persistenz des östrogenen Reizes kann für die Ätiologie des Karzinoms durchaus eine Rolle spielen (197).

5. Statistische Untersuchungen ergaben, daß das Korpuskarzinom im myomatösen Uterus gehäuft vorkommt. Verschiedene Autoren glauben, daß die Entwicklung des Schleimhautkrebses im Uteruskörper in einem gewissen Kausalnexus zu dem bereits vorhandenen Myom stehen muß (76).

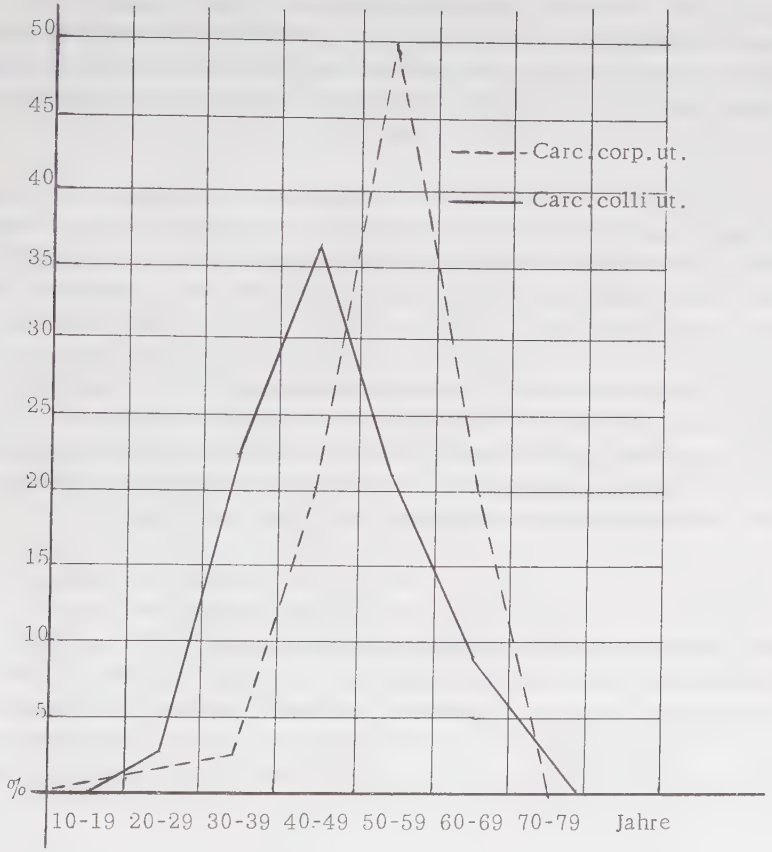
Diese Anschauung, der man vor allem früher eine ätiologische Bedeutung zuschrieb, wird auch heute noch in Erwähnung gezogen (112). Sie findet ihre Begründung in dem mechanischen Reiz, der durch das submuköse Myom auf die Schleimhaut ausgeübt wird, zumal wenn eine Endometritis vorhanden ist (65). Ferner werden die Sexualhormone angeschuldigt, zumindest als unterstützender Faktor in der Genese sowohl des Myoms als auch des Karzinoms eine Rolle zu spielen (122).

Aus den obigen Ausführungen über die Ätiologie des carcinoma corporis uteri kann man entnehmen, daß der endogene humorale Faktor bei weitem als wesentlichstes Moment angesehen wird. Das Follikelhormon bereitet einerseits den Boden für die Einflußnahme der wirklichen kanzerogenen Noxe vor, andererseits kann es durch seinen Proliferationsreiz die bereits vorhandene Krebskeimanlage zum Vollausreifen bringen (5).

Zusammenfassend kommt man bei der Betrachtung über die Entstehungsursachen des Korpuskarzinoms zu dem Ergebnis, daß eine unbekannte kanzerogene Noxe und die Disposition für die Genese verantwortlich zu machen ist, wobei es noch dahingestellt sein mag, ob eigentlicher kanzerogener Faktor und die Disposition nicht ein und dieselbe Wirkungsgröße sind.

8. ÄTIOLOGIE DES CARCINOMA COLLI UTERI

Das Gebärmutterhalskarzinom tritt 7 - 8mal häufiger auf, als das Korpuskarzinom, und betrifft vorwiegend Frauen, die noch in der Geschlechtsreife stehen. Die höchste Frequenz des Kollumkarzinoms fällt in die Zeit vom 45. - 55. Lebensjahr.



Relative Häufigkeit des Auftretens von Korpus - und Kollumkarzinom in den verschiedenen Lebensaltern der Frau (nach Martius)

Die häufigste Ursprungsstelle des Gebärmutterhalskarzinoms liegt in dem Grenzbezirk zwischen Plattenepithel der Portio und dem Zylinderepithel des Zervixkanals. Je nachdem, ob sich der Krebs auf die vaginale Portiooberfläche nach außen ausbreitet oder von der Zervixhöhle aus wächst, wird ein Portio- und ein Zervixkarzinom unterschieden. Diese Unterteilung ist nicht nur vom klinischen Standpunkt aus bedeutsam, sondern auch für die Ätiologie wichtig, da beide Krebslokalisationen in ihrer Entstehung gewisse Unterschiede zeigen(173

Statistisch ist es erwiesen, daß Mehrgebärende acht bis zehnmal häufiger an Kollumkarzinom erkranken, als Frauen ohne Geburten und Aborte (158, 170). Diese Beobachtungen unterstreichen die Bedeutung der Geburt vor allem für das Portiokarzinom. Viele Autoren (18, 182) sind der Ansicht, daß die Karzinomerwartung mit der Zahl der Geburten ansteigt.

Dabei scheinen die beiden ersten Geburten besonders bedeutungsvoll zu sein. Es wird angenommen, daß diese die schwersten Verletzungen an den weichen Geburtswegen verursachen, während die späteren Geburten in dieser Hinsicht nur eine geringe Rolle spielen (13). Eine Erklärung, auf welche Weise die Geburt an der Krebsentstehung beteiligt sein könnte, gibt Hinselmann (75). Seiner Meinung nach entsteht durch die Geburtslazeration eine Umwandlungszone am äußeren Muttermund, die nicht selten zu abnormer Zellwucherung mit Atypie und zu prosoplastischer Epitheldifferenzierung neigt. Außer dieser Ausbildung einer veränderten Schleimhautzone, müssen auch die, durch die Geburt entstandenen und per secundum geheilten Risse des Mutermundsaumes mit ihrer typischen Narbenstruktur im Bindegewebe und Epithel berücksichtigt werden.

Vor allem, wenn die Geburten vor dem 25. Lebensjahr stattgefunden haben, scheinen sie für das Portiokarzinom eine Disposition zu schaffen (147). Dies wird mit der Empfindlichkeit des jungen Gewebes erklärt (110). Statistisch konnte ferner nachgewiesen werden, daß die Wahrscheinlichkeit an einem Krebs der Portio zu erkranken, dann am größten ist, je früher und je häufiger sexuelle Beziehungen bestanden. Bei Hindus und Negern, die zur Frühehe neigen, ebenso bei mehrfach wiederverheirateten Frauen, ist das Portiokarzinom besonders häufig.

Mit diesen Beobachtungen stimmen die Untersuchungen Gagnons (53) überein. Er verfolgte in Archiven und Krankengeschichten das Schicksal von 13 000 Klosterfrauen in Kanada, wobei seine Nachforschungen nur Nonnen betrafen, die schon in jungen Jahren aufgenommen waren. Witwen und geschiedene Frauen wurden ausgeschlossen. Bei diesen Nonnen fand sich kein Fall

von Portiokarzinom, wenn auch die Gesamtquote der Genitalkarzinome nicht erniedrigt war.

Auch die Tatsache, daß Jüdinnen äußerst selten am Portiokrebs erkranken, kann als Beweis für den exogenen Reizfaktor in der Entstehung dieser Karzinomlokalisation gelten. Dies betrifft vor allem diejenigen Jüdinnen, die die mosaischen Gesetze einhalten, welche ihnen verbieten einige Tage nach der Menstruation Geschlechtsverkehr zu haben. Das Gewebe, welches in dieser Zeit besonders verletzlich ist, wird so weniger der Irritation ausgesetzt(86, 95). Eine etwas abwegige Meinung dazu äußert Nathanson (130), der es für möglich hält, daß das Zervixepithel jüdischer Frauen, die während Generationen diese Gesetze befolgt haben, die Fähigkeit gewonnen hat, besser neoplastischen Veränderungen zu widerstehen.

Das Verhältnis des Vorkommens von Portiokarzinom bei Jüdinnen im Vergleich zu Arierinnen wird mit 1 : 8 angegeben. An der Mayo Klinik (184) wurden bei 568 Fällen von Portiokarzinom, welche durch Biopsy bewiesen waren, festgestellt, daß 566 davon einwandfrei Nichtjüdinnen waren. Diese auffallende Tatsache versucht man außer mit der Einhaltung des mosaischen Gesetzes mit dem Ritus der Beschneidung zu erklären. Da die jüdischen Frauen viel weniger dem Smegma ausgesetzt sind, es außerdem bekannt ist, daß die in den ersten Wochen ihres Lebens zirkumzidierten Männer fast nie ein Peniskarzinom bekommen, ist die Bedeutung des Smegmas als ätiologischer Faktor durchaus einleuchtend (48). Swatko (163) wendet dagegen ein, daß dann aber das Auftreten von Vulva- und Klitoriskarzinom häufiger sein müsse, wenn das Smegma ein Kanzerogen sei.

Obige Ausführungen zeigen, daß Frauen ohne, oder mit eingeschränktem Geschlechtsleben (Virgines, Nonnen, Jüdinnen) seltener oder nie an einem Krebs der Portio erkranken. Wenn exogene Faktoren also die wesentlichste Rolle bei der Entstehung dieser Krebslokalisation spielen, könnte daraus der Schluß gezogen werden, daß ein besonders malträtiertes Portioepithel prädisponiert ist. Die sogenannten Matrixbezirke, die sich schon Jahre vor Manifestation des Karzinoms kolposkopisch erkennen lassen, müßten bei puellae publicae dann besonders gehäuft zu finden sein. Zur Klärung dieser Frage wurden Untersuchungen durchgeführt an Prostituierten, welche einen sehr hohen Prozentsatz an Matrixbezirken ergaben (9). Es ist also anzunehmen, daß durch dauernde unphysiologische Beanspruchung des Portioepithels infolge mechanischer, chemischer und entzündlicher Reize die Entstehung von Matrixbezirken und somit auch die des Karzinoms begünstigt werden dürfte. Zu den

Reizungen gehören nicht nur der häufige Geschlechtsverkehr, sondern auch die intravaginalen Spülungen und der Gebrauch antikonzeptioneller Mittel.

Reizungen des Portioepithels, dazu mangelnde Hygiene und schlecht ausgeheilte Geburtsverletzungen können zu einer endometritis cervicis uteri führen, die wie jede chronische Entzündung einer Prädisposition zum Krebs sein kann. Frauen, deren sozialer Stand und Lebensweise sie vor derartigen Verletzungen und Entzündungen bewahren, müßten demnach viel weniger der Bedrohung eines Portiokarzinoms ausgesetzt sein (157, 203). Dies wird ebenfalls bestätigt, durch die Feststellung, daß vor allem Frauen der wirtschaftlich schlecht gestellten Klassen an Kollumkarzinom erkranken (23). Wie Gagnon (53) feststellt, bedeutet die chronische und schlecht ausgeheilte Zervizitis einen großen Reizfaktor, diesen zu verhindern käme der Unterdrückung des Kollumkarzinoms gleich. Dies wird bewiesen durch zahllose Fälle, wo Zervizitis, Erosion und Schleimhauthypertrophie mit dem Thermokauter behandelt wurden und es in keinem Fall zu einem Karzinom kam (170).

Die Ansicht, daß eine bakterielle Verunreinigung und eine Änderung des ph-Säurewertes der Scheide und Zervix unter Umständen eine Zervizitis mit den möglichen Folgen eines Karzinoms hervorrufen kann, wird durch die Arbeitshypothese von Hausdorff (71) gestützt. Seine Meinung ist, daß das Kanzerogen, welches für die Entstehung des Kollumkarzinoms verantwortlich ist, sich durch Eiweißzerfall in dem stagnierenden pathologischen Zervixsekret bildet. Andere Autoren (174) haben die Veränderungen die sich durch das pathologische Sekret an der Portio abspielen, histologisch bestätigt, und es ist bekannt, daß solche Veränderungen zu einem Karzinom führen können.

Da bakterielle Verunreinigungen einen wichtigen Faktor darzustellen scheinen, sollte eine Gonorrhoe oder luetische Erkrankung von Bedeutung sein. Es wurden Fälle von positiver Gonorrhoe und gleichzeitig maligner Entartung der frisch entzündeten Portioerosion beschrieben (96). Über Beziehung zwischen Syphilis und Zervixkarzinom wird ebenfalls berichtet (102), aber von anderer Seite wieder angezweifelt, da der Grund für das vermehrte Vorkommen des Kollumkarzinoms bei syphilitischen Frauen in der Häufigkeit des Coitus, der bei diesen Frauen angenommen wird, wahrscheinlicher zu suchen ist. Es finden sich in der Literatur keine definitiven Beweise, daß eine ursächliche Beziehung zwischen Geschlechtskrankheit und dem Kollumkarzinom besteht.

So nahe die Vermutung liegt, daß die Ätiologie des Portiokarzinoms in exogenen Faktoren zu suchen ist, so ungeklärt scheint die Entstehung des selteneren Drüsenkrebs der Zervix. Mit Ausnahme einiger Ursachen, die beide

Karzinomlokalisationen betreffen können, deutet nichts auf eine exogene Genese dieser Krankheit hin. Da dieser Krebs vor allem bei Virgines vorkommt, ferner bei Frauen ohne Geschlechtsverkehr (Nonnen) liegt es nahe, endogene Faktoren dafür verantwortlich zu machen. Der Gebärmutterhalskrebs junger Mädchen, der in den meisten Fällen ein adenocarcinoma colli uteri ist, darf allerdings nicht als Beweis für die endogene Entstehung gelten, da zu berücksichtigen ist, daß je nach jugendlicher Alterstufe die Portio noch von Zylinderepithel bedeckt ist (139).

Es sind Vermutungen ausgesprochen worden, daß eine Dysfunktion der Leber, Mangel an Vit. B und daraus resultierendem erhöhten Oestrogenspiegel im Blut in Beziehung zu der Ätiologie des Drüsenkrebses stehen könnte (8, 6). Die Untersuchungen, die von verschiedenen Forschern (62, 7) zur Klärung dieser Frage durchgeführt wurden, brachten kein einheitliches Ergebnis und lassen an dieser Theorie zweifeln.

Für die Ätiologie des Gebärmutterhalskrebses sind neuere Untersuchungen von Interesse, durch welche sich ein ganz neuer Aspekt eröffent; Im Entstehungsgebiet des carcinoma colli uteri konnten einwandfrei Viren nachgewiesen und daraus isoliert werden. Die Befunde sprechen dafür, daß diesen Viren eine entscheidende Bedeutung bei der Prägung des Kollumkarzinoms zukommt (45).

9. ÄTIOLOGIE DER CARCINOMAE VULVAE ET VAGINAE

Im weiblichen Genitaltrakt sind Vulva und Vagina, abgesehen von der Tube, vom Krebs am wenigsten bedroht. In den Statistiken findet sich für das Vulvakarzinom und das noch seltenere primäre Scheidenkarzinom eine durchschnittliche Häufigkeitsquote von 3 - 4 % aller gynäkologischen Krebse.

Im Gegensatz zu Ovar, Portio und Corpus uteri, die zur Zeit der Geschlechtsreife und derem Erlöschen vom Krebs bedroht sind, betrifft das Vulvakarzinom die meisten Frauen im höheren Alter, nach der Genitalinvolution. Taussig (178) errechnete ein Durchschnittsalter von 58 Jahren. Andere Autoren (63) stellten fest, daß 70 % ihrer an Vulvakarzinom erkrankten Patientinnen über 60 Jahre alt waren und mehr als ein Drittel über 70 Jahre. Das Durchschnittsalter der Frauen mit primärem Scheidenkrebs wird von amerikanischer Seite mit 57,5 Jahren angegeben (137). Woodcock (202) hebt die Involutions- und Alterungsvorgänge für die Ätiologie des Vulvakarzinoms besonders hervor. Die Faktoren: hohes Alter der Patientinnen, dadurch bedingte schlechte Durchblutung der Schleimhäute, Atrophie, meist mangelnde Hygiene und der Ausfall der Hormone begünstigen vermutlich die Entstehung des Krebses.

Das Vulvakarzinom entwickelt sich vorwiegend auf dem Boden an sich gutartiger Erkrankungen, wie Leukoplakie, Kraurosis mit Pruritus, ferner Warzen, Polypen und Entzündungen (85, 83). An der Vulva kommt es häufig zu Reaktionen auf innere Erkrankungen, wie Diabetes mellitus und Vitaminmangel. Ferner spielt der Reizfaktor eine Rolle, bedingt durch allergische Reaktionen gegenüber Seifen und Bekleidung (172). Auch wurde festgestellt, daß viele an Vulvakarzinom erkrankte Frauen an ausgesprochener Fettleibigkeit leiden, verbunden mit Hypertonie und verfrühter Arteriosklerose (63, 83).

Die Ursache dieser Erkrankungen kann eine ovarielle Dys- und Hypofunktion sein. Daß die endogene Noxe ebenso von Bedeutung ist, wie der rein mechanische Reizfaktor, zeigen Untersuchungen, die ergaben, daß bei Vulvakarzinomkranken die Menarche meist verspätet, die Menopause aber früher als normal eingetreten war (111).

Viele Autoren (161) bezeichnen die Leukoplakie und Kraurosis als präkanzeröse Stadien. Nach Martius (114) ist für beide Erkrankungen das Nachlassen des Follikelgehaltes und die Atrophie der Gewebe, wie sie in der Menopause und im Senium funktionell bedingt sind, die wesentliche Entstehungsursache.

Der Ausdruck "Präkanzerose" ist umstritten. Einerseits muß eine Leukoplakie oder Kraurosis nicht fakultativ zum Karzinom führen, andererseits wird aber von niemandem mehr abgelehnt, daß sich auf ihrem Boden mit Vorliebe ein Karzinom entwickelt. Taussig (179) fand unter 40 Kraurosisfällen 18 mal ein Karzinom der Vulva. Dies entspricht einer Häufigkeit von 45 %. Auch andere Autoren bestätigen diesen hohen Prozentsatz (69, 15).

Ahumada (1) kam durch seine Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß 40 - 60 % der Vulvakarzinome aus Leukokeratosen entstehen.

Rassische Unterschiede in der Häufigkeit des Vulvakarzinoms wurden nicht festgestellt. Statistische Untersuchungen, die Neger und Weisse betreffen, brachten ein gleiches Zahlenbild. Von Bedeutung ist aber, daß bei Negerinnen das Vulvakarzinom meist mit einer venerischen Erkrankung verbunden ist, ferner tritt es in jüngeren Jahren auf (109). Collins (25) beobachtete bei 66 % der Negerinnen, die an einem Krebs der Vulva erkrankten, eine syphilitische Infektion.

Auch für die Entstehung des primären Scheidenkarzinoms scheint die Leukoplakie eine Rolle zu spielen. Schon v. Franqué (50) machte darauf aufmerksam und erklärte, "daß sie stets als ein verdächtiges Symptom aufzufassen sei, da sich in allen bisher bekannten Fällen schließlich ein Karzinom anschloß.

In der Literatur wird verschiedentlich auf die Folgen der Pessarbehandlung hingewiesen (44). Im Vergleich zu der Anzahl der Pessarträgerinnen ist die Karzinomquote allerdings sehr niedrig (136).

In früheren Jahren wurde häufig der Prolaps angeschuldigt in ursächlicher Beziehung zum Scheidenkarzinom zu stehen (141). Jedoch ist der Prolaps und seine Kombination mit einem Vaginakarzinom heute so selten geworden, daß kein Zusammenhang angenommen werden darf.

Vorangegangene Geburten sind ätiologisch weder für das Vulva- noch für das primäre Scheidenkarzinom von Bedeutung (135).

Abschließend kommt man zu dem Ergebnis, daß sowohl chronische Reizzustände, als auch endogene Faktoren für die Entstehung beider Karzinomlokalisationen eine Rolle spielen. Vermutlich wirken verschiedene Faktoren gemeinsam und man darf einer einzigen Ursache nicht die entscheidende Bedeutung zuschreiben.

10. DISKUSSION

Über die Fortschritte auf dem Gebiet der experimentellen Krebsforschung und die Ergründung der kausalen Genese des Karzinoms beim Tier liegt eine reichhaltige Literatur vor. Dagegen findet sich über die Ätiologie des Krebses, und besonders des gynäkologischen Krebses beim Menschen nur weniges, welches einen Hinweis gibt und damit richtungweisend für eine geeignete Prophylaxe sein könnte.

Die Durchsicht der Literatur zeigt, daß die verschiedensten Theorien über die Entstehung des Krebses aufgestellt wurden. Diese betreffen die Keimversprengung, die Mutation der Gene und plasmatischen Stoffe, die chronische Entzündung und Fehlregeneration und die infektiöse Genese. Keine dieser Theorien kann den Komplex des Karzinomwachstums im Körper erklären. In den letzten Jahren gewinnt die Vorstellung, daß bestimmte Virusarten als Erreger für bösartige Geschwülste in Frage kommen, wieder an Bedeutung. Es muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß gewisse Neoplasien des Menschen durch Aktivierung von Viren oder virusartigen Nukleinsäuren ausgelöst werden können. Über den gelegentlich gelungenen Nachweis spezifischer Antikörper im Blut krebskranker Menschen kann noch keine definitive Erklärung abgegeben werden.

Es steht fest, daß der Krebs an bestimmte Prädilektionsstellen des Körpers, ferner in der Regel an gewisse Altersstufen gebunden ist. Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß in der Pathogenese des Karzinoms Umweltfaktoren von wesentlicher Bedeutung sind.

Die weiblichen Genitalorgane stellen insofern einen locus minoris resistentiae dar, als einmal an ihnen während der Entwicklungsphase eine besonders starke Evolution vor sich geht und sie außerdem ständigen anatomischen und funktionellen Veränderungen ausgesetzt sind. So spielen für die Entstehung der Uteruskarzinome zweifellos Geschlechtsleben, Gestation und Geburten mit ihren Folgen eine große Rolle.

Für alle Karzinomlokalisationen des weiblichen Genitale scheint ein Zusammenhang zwischen schlecht ausgeheilten Verletzungen, chronischen Entzündungen und Reaktion des Gewebes in Form von Hyperplasie und Polyposis, und der Genese des Karzinoms zu bestehen. Daß traumatische Momente berücksichtigt werden müssen, zeigt schon die Feststellung, daß das Kollumkarzinom bei multiparen Frauen bedeutend häufiger vorkommt, als bei Nulliparen.

Ob eine Beziehung zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten besteht, muß noch dahingestellt bleiben. Lediglich die häufige Entstehung der Ovarialkarzinome aus gutartigen Tumoren ist erwiesen.

So gering auch die heutige Kenntnis über die Ätiologie der gynäkologischen Karzinome ist, so darf doch mit Sicherheit behauptet werden, daß außer der lokalen Gewebsschädigung und chronisch-regenerativer Vorgänge, die den Boden für die Krebsentstehung bereiten können, noch andere Faktoren zur Realisation nötig sind. Die Auslösung der Geschwulstanlage kann durch verschiedene chemische und physikalische kanzerogene Noxen bewirkt werden. Ferner scheint auch eine fehlgesteuerte hormonelle Dysfunktion des Ovars und der Hypophyse einen Einfluß zu haben.

Von den exogenen und endogenen Faktoren, die zur Krebsentstehung beitragen, sind die einzelnen Lokalisationen des weiblichen Genitale unterschiedlich betroffen. Für das Portiokarzinom wirken vorwiegend äußerliche Reizfaktoren begünstigend. Beim Gebärmutterkörperkrebs und Ovarialkarzinom scheint die endogene Noxe zu überwiegen. Für den Krebs der Vulva und Vagina spielen die Alterungsvorgänge wie Atrophie, Mangel an Hormonen und dazu äußere Reize die wesentlichste Rolle.

11. ZUSAMMENFASSUNG

Für die meisten Karzinome des menschlichen Organismus findet sich die Feststellung bestätigt, daß bei ihrer Entstehung verschiedene Einflüsse zusammen wirken. Darüber hinaus muß als bedeutendes Moment die individuelle Disposition, die Reaktion auf das krebserzeugende Agens angesehen werden. Sowohl Konstitution, als auch Geschlecht und Genanlage sind mitentscheidend. Das gehäufte Vorkommen des Krebses im höheren Lebensalter kann mit der in diesem Zeitabschnitt zunehmenden veränderten und geschwächten mesenchymalen Abwehrlage erklärt werden.

LITERATURNACHWEISE

1	Ahumada, J.G.	Importancia de las leucoqueratosis vulvares en la profilaxis y diagnostico precoz de los carcinomas de la vulva. Ref.Ber.Gynäc., Berlin 56 (1955) p.149
2	Allan, M.S., Hertig, A.T.	Carcinoma of the ovary. Amer.J.Obstetr.Gynec. 58 (1949) p.640
3	Andrews, C.H.	Discussion of Dr.Lurias "Genetic concept of Virus Infection". Cancer Res.20 (1960) p.690
4	d'Antona, N.	Die Immunität in der geburtshilflichen und gynäkologischen Physiopathologie. Zbl.Gyn.82,2(1960) pag.1809
5	Amreich, A.	Ätiologie des Korpuskarzinoms. Seitz-Amreich, Biol.u.Pathol. des Weibes 4,1, Verlag Urban und Schwarzenberg 1953, p.1063
6	Ayre, J.E.	Cervical Cancer. Amer.J.Obstetr.Gynec. 54 (1947) P.363
7	Baily, M.A., Greene, R.R.	Endometrial hyperplasia and Carcinoma of the Cervix. Amer.J.Obstetr.Gynec.64 (1952) p.660
8	Bainborough, A.R.	Histopathological changes in the cervix associated with hyperplasia of endometrium. Amer.J. Obstetr.Gynec.61 (1951) p.330
9	Bandilla, O., Günther, E.	Über die Häufigkeit des verhornenden atypischen Epithels bei den Puellae publicae. Zbl.Gynäk.60,1(1936) p.722

10	Bauer, K.H.	zit. Boldt. W. Geburtsh. u. Frauenhk. 19 (1959) p. 624
11	Bauer, K.H.	Das Krebsproblem. Springer Verlag 1949
12	Bauer, K.H.	Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Springer Verlag, Berlin 1928
13	Bender, Y., Colanéri, X.	Einige ätiologische und anatomisch-pathologische Lehren über das Cervix-karzinom. Zbl. Gynäk. 62, 3 (1938) p. 2350
14	Boldt, W.	Über erste Erfahrungen mit der routine-mäßigen Beschneidung des Neugeborenen in Deutschland und Gedanken zur Krebs-prophylaxe. Geburtsh. u. Frauenhk. 19 (1959) p. 624
15	Bonney, V., Berkley, C.	Leucoplacic vulvitis and its relation to Kraurosis vulvae and carcinoma vulvae. Brit. Med. J. 2, 2 (1909) p. 1739
16	Boveri, T.	Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Fischer Verlag, Jena 1914
17	Büngeler, W., Dontenwill, W.	Über den Begriff der Präkanzerose. Med. Klin. 49, 2 (1954) p. 1589
18	Burger, H.	Über äußere Einflüsse in der Entstehung des Portiokarzinoms. Dtsch. med. Wschr. 81, 2 (1956) p. 1560
19	Butenandt, A.	Diskussion zu Vortrag von Siebert, G. "Probleme des Stoffwechsels in der Krebs-zelle". Strahlentherapie, 1956, Sonderband 34 - 35. Verlag von Urban und Schwarzenberg, Berlin.
20	Butenandt, A.	Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 55 Biochemische Untersuchungen zum Pro-blem der Krebsentstehung (1949) p. 342

21	Butenandt, A., Kaufmann, C.	Experimentelle Beiträge zur Bedeutung des Follikelhormons für die Karzinomentstehung. Zschr.Krebsforsch. 56 (1949) p.482
22	Buu-Hoi, Ng.Ph.	Zur physik.-chem. Deutung des Wirkungsmechanismus von krebserregenden Verbindungen. Arch. Geschwulstforsch. 6 (1953) p.19
23	Clemmessen, J.	Carcinoma of the Uterus. Cancer, N.Y. 3 (1950) p.257
24	Cohnheim, J.	n.Niedermayer, F. Zum Krebsproblem, F. Deuticke Verlag 1938, p.46
25	Collins, C.G.	Malignant tumors involving the vulva. Amer.J. Obstetr.Gynec.62 (1951) p.1198
26	Corscaden, J.A., Gusberg, S.B.	The background of cancer of the corpus. Amer.J.Obstetr.Gynec.53 (1947) p.419
27	Cruttenden, L.A.	Primary carcinoma of fallopian tube. J.Obstetr.Gynec.Brit.Emp.57 (1950) p.937
28	Dannenberg, H.	Stoffwechsel und endogene Krebsentstehung. Strahlentherapie, Sonderbd.37 Urban und Schwarzenberg 1957 p.50
29	Dannenberg, H.	Steranthren, eine neue Beziehung zwischen Steroiden und krebserzeugenden Kohlenwasserstoffen. Zschr. Krebsforsch.62 (1957-59) p.217
30	Dietrich, A.	Der Krebs in der ärztlichen Begutachtung. Zschr.Krebsforsch.42 (1935) p.251
31	Dietrich, A.	Krebs im Gefolge des Krieges. Hirzel Verlag 1950
32	Dietrich, A.	Der heutige Stand der Krebsforschung. Vortrag in "Krebsbehandlung und Krebsbekämpfung." Urban und Schwarzenberg 1938.

33 Dietrich, H.A.
Petsch, E.
Die Neubildungen der Eileiter.
Seitz-Amreich, Biol. u. Path. des Weibes 5.
Urban und Schwarzenberg 1953, p. 12

34 Dittmar, F.
n. Hackmann, Ch.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1 (1958) p. 136

35 Dockerty, M.B.
Surg. gynec. Obst. 80
The spread of uterine and ovarian carcinoma with special reference to the role of the fallopian tube. (1945) p. 60

36 Dockerty, M.B.
Mussey, E.
Malignant lesions of the uterus associated with estrogen-producing ovarian tumors.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 61
(1951) p. 147

37 Doerr, R.
Handbuch der Virusforschung.
Springer Verlag Wien 1938 p. 45

38 Dontenwill, W.
Hormonale Auslösung und Beeinflussung von Geschwülsten und geschwulstähnlichen Gewebsproliferationen.
Strahlentherapie, Sonderbd. 48
Urban und Schwarzenberg 1961 p. 167

39 Dontenwill, W.
Die Bedeutung hormonaler Einflüsse für die Entstehung und das Wachstum bösartiger Geschwülste.
Münch. med. Wschr. 97, 1
(1955) p. 210

40 Druckrey, H.
Die Pharmakologie der krebserzeugenden Substanzen. Strahlentherapie 83
(1950) p. 597

41 Druckrey, H.
Bresciani, F.
Schneider, H.
Atmung und Glykolyse der Rattenleber während der Behandlung mit 4-Dimethylaminoazobenzol. Zschr. Naturforsch. 13b
(1958) p. 516

42 Edel, G.
Ergebnisse der Krebsforschung in den U.S.A.
Dtsch. Gesd. wes. 2
(1947) p. 191

43 Eger, W.
Kallenbach, H.
Schattenfroh, C.
Änderungen der allgemeinen Resistenz des Organismus unter dem Einfluß von Endoxan, E 39 und Trenimon.
Strahlentherapie 119 (1962) p. 133

44 Engel, G.
Spielt ein über lange Zeit getragenes Scheidenpessar bei der Synkarzinogenese eine Rolle. Münch. med. Wschr. 96 (1954) p. 1161

45 Eschbach, W.
Über den Nachweis von Viren in Entstehungsterrains des Carcinoma colli uteri.
Naturwissenschaften 48 (1961) p. 529

46 Euler, H. v.
Biochemische Krebsprobleme.
Dtsch. med. Wschr. 64, 2 (1938) p. 1758

47 Falk, O.
Wiss. Tagung des dtsch. Zentralausschusses für Krebsbekämpfung, Bad Pyrmont
Medizinische 21 (1957) p. 809

48 Fischer, R.
Beitrag zur Frage der Entstehung des Zervixkarzinoms. Geburtsh. u. Frauenhk. 12 (1952) p. 888

49 Fischer-Wasels, B.
Die Entwicklung der Geschwulstzelle.
Klin. Wschr. 6. Jahrg. (1927) p. 1025

50 Franqué, O. v.
Leukoplakia und Carcinoma vaginae et uteri.
Zschr. Geburtsh., Stuttgart, 60 (1907) p. 237

51 Fromme, A.
Die Lakersche Keimblattheorie der Krebsentstehung und die übrigen Krebstheorien.
Arch. Geschwulstforsch. 1 (1949) p. 1

52 Furth, F.
Discussion of Problems Related to Hormonal Factors in Initiating and Maintaining Tumor Growth.
Cancer Res. 17 (1957) p. 454

53 Gagnon, F.
Contribuition to the study of the etiology

of Cancer of the Cervix.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 60
(1950) p.516

54 Geist, S.H., Salmon, U.J. — Are estrogens carcinogenic in the human female?
Amer.J.Obstetr.Gynec. 41
(1941) p.29

55 Gierer, A., Schramm, G. — Die Infektiosität der Nukleinsäure aus Tabakmosaikvirus.
Zschr. Naturforsch. 11b
(1956) p.138

56 Goldblatt, H., Cameron, G. — nach Lettré, H. Strahlentherapie 92
(1953) p.6

57 Graffi, A., Bielka, H. — Probleme der experimentellen Krebsforschung. Leipzig 1959 p.3

58 Graffi, A., Bielka, H. — dslb. p. 293

59 Graffi, A., Bielka, H. — dslb. p. 489

60 Graffi, A. — Benzyprenspeicherungsversuche an Hefezellen.
Zschr. Krebsforsch. 52
(1942) p.234

61 Graffi, A. — Virus und Geschwulstbildung.
Strahlentherapie 104 (1957) p.214

62 Greene, R.R. Suckow, E.E. — Excessive Estrogens and cervical carcinoma.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 58 (1949) p.401

63 Green, T.H., Ulfelder, H. Meigs, J.V. — Epidermoid carcinoma of the vulva.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 75
(1959) p.836

64 Gregor, F., Kohoutek, M. — Beiderseitiges primäres Tubenkarzinom.
Zbl.Gynäk.81,1 (1959) p.165

65 Gutman, M. — Uterusmyom und präkanzeröses Stadium der Uterusschleimhaut.
Mschr.Geburtsh.89 (1931) p. 309

66 Hackmann, Ch. — Über die Bedeutung exogener und endogener Allgemeinfaktoren für das Wachstum maligner Geschwülste. Dtsch. med. Wschr. 83, 1 (1958) p. 134

67 Haines, M. — Malignant tumors of the uterus, ovary, fallopian tube, vagina and vulva. Cancer, Vol. 2, New York. Edited by R. W. Raven.

68 Hallauer, C. — Virusätiologie der Tumoren. Berner Rektoratsreden 1961 Verlag Haupt Bern 1961 p. 5

69 Halter, H. — Präkanzeröse und präinvasive Veränderungen der Vulva. Zbl. Gynäk. 80, 2 (1958) p. 1152

70 Harbers, E. — Zur Frage der "Virusgenese" der Neoplasmen. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) p. 2309

71 Hausdorff, H. — Arbeitshypothese für die Entstehung des Kollumkarzinoms der Gebärmutter. Zbl. Gynäk. 77, 2 (1953) p. 1854

72 Herbut, P.A., Kraemer, W.H. — The possible Role of the Properdin System in Transplantable Cancer. Cancer Res. 16 (1956) p. 1048

73 Herken, H. — Innere Ursachen des Carcinoms. Dtsch. Gesd. wes. 1 (1946) p. 425

74 Hertig, A., Sommers, S. — Genesis of endometrial Carcinoma. Cancer, N.Y. 2 (1949) p. 946

75 Hinselmann, H. — Ätiologie des Portiokarzinoms. Veit-Stoeckel, Handbuch der Gynäkologie 6, 1 München 1930, p. 927

76 Hinselmann, H. — dslb. p. 938

77 Horálek, F. — Carcinoma tubae. ref. inBer. Gynäk., Berlin 63 (1957) p. 321

78 Huber, H. — Tumorbildung am Genitale und Röntgenkastration. Geburtsh.u.Frauenhk.19 (1959) p.161

79 Huber, H. — Genitalkarzinom und Ovarium Arch.Gynäk. 183 (1953) p.457

80 Hunter, R., Klein, J. — Carcinoma of the ovary arising from an endometrial cyst. Amer.J.Obstetr.Gynec.67 (1954) p.1127

81 Husslein, H., Schüller, F. — Corpuscarcinom in der Geschlechtsreife. Arch.Gynäk.182 (1952) p.125

82 Hußlein, H. — Hiluszelladenom und Korpuskarzinom. Zbl. Gynäk. 73,2 (1951) p.1649

83 Isaak, J., Topek, N. — Carcinoma of the Vulva. Amer.J.Obstetr.Gynec. 73 (1957) p.1277

84 Isliker, H.C. — Unspezifische humorale Abwehrmechanismen. Schweiz.med.Wschr.80 (1958) p.127

85 Kehrer, E. — Carcinoma vulvae. Veit-Stoeckel, Handbuch der Gynäkologie 5,1, München 1929, p.517

86 Kennaway, E.L. — The racial and social incidence of cancer of the Uterus. Brit.J.Cancer 2 (1948) p. 177

87 Kindler, K.F. — Vergleichende Untersuchungen am Endometrium bei Hyperfollikulinie in Beziehung zur Karzinomentstehung. Geburtsh. u.Frauenhk. 16 (1956) p.716

88 Kofler, E. — Kann für die Entwicklung eines Corpuscarcinoms eine vorangegangene Follikelhormonbehandlung verantwortlich gemacht werden? Med.Klinik 50 (1955) p.317

89	Kögl, F.	Zur Ätiologie der Tumoren. Klin. Wschr. (1939) 18, 1 p. 801
90	Koprowski, H.	Das Problem der Virusätiologie des Krebses. Schweiz. med. Wschr. 91 (1961) p. 34
91	Kottmeyer, H., Corscaden, J.	nach Nayoks, H. Med. Klinik 53 (1958) p. 1133
92	Krongold, L.	Karzinom-Präzipitationsversuche. Ref. in Dtsch. . med. Wschr. 84, 2 (1959) p. 1840
93	Kundrat, R.	Zwei Fälle von primärem Tubenkarzinom. Arch. Gynäk. 80 (1906) p. 384
94	Kuzma, J.G.	Ovarianadenoacanthoma associated with Endometriosis of the ovary. Amer. J. Obstetr. Gynec. 53 (1947) p. 251
95	Lawson, J.G.	Cancer of the uterin cervix. Obstetr. Gynec. Brit. Empire 64 (1957) p. 488
96	Leinzinger, E.	Uteruscollumcarcinom auf gonorrhoischer Grundlage. Dtsch. med. Wschr. 66, 2 (1940) p. 766
97	Letterer, E.	Allgemeine Pathologie Thieme Verlag 1959 p. 598
98	Letterer, E.	dslb. p. 614
99	Letterer, E.	dslb. p. 613
100	Letterer, E.	dslb. p. 614
101	Lettré, H.	Neuere Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. Strahlentherapie 92 (1953) p. 6

102	Levin, M.L., Kress, L.C., Goldstein, H.V.	Syphilis und Cancer. New York State J.Med. 42 (1942) p.1737
103	Li, M.H., Gardner, W.U.	Further studies on the pathogenesis of ovarian tumors in mice. Cancer Res. 9 (1949) p. 35
104	Liechtenstein, F.	Keratine und Krebs. Zbl. Gynäk. 75, 1 (1953) p.401
105	Liebl, Th.	Kraurosis vulvae und Karzinom. Inaugural Dissertation München 1937
106	Limburg, H.	Bedeutung spontaner Oestrogenbildung in der Menopause. Arch.Gynäk. 180 (1951) p.262
107	Löffler, H.	Tumorviren. Schweiz.med.Wschr. 92 (1962) p.1418
108	Lombard, H., Potter, E.	Epidemiological aspects of cancer of the cervix. Cancer, N.Y. 3 (1950) p.960
109	Lunin, A.B.	Carcinoma of the vulva. Amer.J.Obstetr.Gynec.57 (1949) p.742
110	Maliphant, R.G.	The incidence of cancer of the uterine Cervix. Brit.Med. J.51 (1949) p.978
111	Maier, E.	Menarche und Menopause bei an Karzinom der Vulva Erkrankten. Wien.klin.Wschr. 55 (1942) p.665
112	Martius, H.	Lehrbuch der Gynäkologie Thieme Verlag 1960. 6.Auflage p.194
113	Martius, H.	dslb. p.225
114	Martius, H.	dslb. p.72
115	Martius, H.	dslb. p.310

116 Martzloff, K.H. — Primary cancer of the fallopian tube. Amer.J.Obstetr.Gynec.40 (1940) p.804

117 Mayer, A. — Klinik der Ovarialtumoren. Halban-Seitz, Biologie und Pathol. des Weibes 5,2. Urban und Schwarzenberg 1926 p.879

118 Mayer, A. — nach Seybold, X. Inaugural Dissertation 1949 Tübingen

119 Miller, J.A. — Do Tumor Proteins contain D-Aminoacids? Cancer Res. 10 (1950) p.65

120 Miller, J.A., Miller, E.C. — The carcinogenic aminoazo Dyes. Advance Cancer Res. 1 New York 1953 p.339

121 Miller, A. — Adenocarcinoma arising in an endometrial cyst of the ovary. Amer.J.Obstetr.Gynec. 54 (1947) p.1022

122 Mittelstrass, H. — Genese und Anatomie der Uterusmyome. Seitz-Amreich, Biol.und Path. des Weibes 4,1, Verlag Urban und Schwarzenberg 1955, p. 337

123 Mitra, S. — Kollumkarzinom. Zbl.Gynäk. 80,1 (1959) p.57

124 Möbius, W. — Klinik und Therapie der Ovarialtumoren, Krebsarzt 10 (1953) p.19

125 Mühlbock, O. — Wissenschaftl. Tagung des dtsch.Zentralausschusses für Krebsbekämpfung und Krebsforschung zit. von Falk, F. Die Medizinische 21 (1957) p. 809

126 Mühlbock, O. — Neuere experimentelle Untersuchungen über die Genese der Ovarialtumoren. Geburtsh. u. Frauenhk. 12 (1952) p.289

127 Müller, W. — Das Ovarialkarzinom. Dtsch. Gesd.wes. 13 (1958) p. 163

128 Müller, H.G. — Hypophysär-dienzephale Dysfunktion als Ursache von Plattenepithelbildung und Adenokarzinomentwicklung im Corpus uteri. Zbl. Gynäk. 80, 1 (1958) p. 436

129 Munell, E. — Ovarian Carcinoma. Cancer, N.Y. 5 (1952) p. 1128

130 Nathanson, J. — Carcinom bei Jüdinnen. Amer. J. Obstetr. Gynec. 68 (1954) p. 1048

131 Nayoks, H. — Zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms. Med. Klin. 53 (1958) p. 1133

132 Niedermayer, F. — Zum Krebsproblem. Verlag F. Deuticke 1938

133 Nothdurft, H. — Zur Theorie der primären Geschwulstursachen. Zschr. Krebsforsch. 56 (1948-50) p. 176

134 Novak, E. — Relationship of endometrial hyperplasia and adenocarcinoma of the uterine fundus. J. amer. med. Ass. 16 (1954) p. 217

135 Nürnberger, L. — Kausale Genese des primären Scheidenkarzinom. Veit-Stoeckel, Handbuch d. Gynäkologie 5, 2 München 1930 p. 622

136 Nürnberger, L. — dslb. p. 620

137 Palmer, I.P. — Primary cancer of the vagina. Amer. J. Obstetr. Gynec. 67 (1954) p. 377

138 Plass, G. — Untersuchungen über den Einfluß von

		Diabetes mellitus und von Gestationsvorgängen auf die Entstehung des Genitalkarzinoms der Frau. Inaugural Dissertation Tübingen 1955
139	Pollak, R.S., Taylor, H.C.	Carcinoma of the cervix during the first two decades of life. Amer.J.Obstetr.Gynec.53 (1947) p.135
140	Postoloff, A.V., Rodenberg, T.A.	Malignant transition in ovarian endometriosis. Amer.J.Obstetr.Gynec.69 (1955) p.83
141	Querner, E.	nach Nürnberger, L. Veit-Stöckel, Handbuch der Gynäkologie 5,2 München 1930 p.620
142	Rawson, R.W.	The relationship of hormonal environment to the genesis and to the inhibition of neoplastic growth. Amer.J.Obstetr.Gynec.66 (1953) p.999
143	Richterich, R.	Enzymopathologie. Springer Verlag 1958, p.221
144	Richterich, R.	dslb. p.219
145	Richterich, R.	dslb. p.227
146	Rondoni, P.	Untersuchungen über Tumorproteine. Schweiz. med. Wschr. 1941 p.1364
147	Rotkin, J.D.	Relation of adolescent coitus to cervical cancer risk. J.Amer.Med.Ass. 179 (1962) p.487
148	Rottino, A., Levy, A.L., Conte, A.	A study of the serum properdin levels of patients with malignant tumors. Cancer, N.Y. 11 (1958) p.351
149	Rous, P.	Nach Hallauer, C. Virusätiologie der Tumoren. Bern 1961 p.7

150 Sampson, J.A. — Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. Amer.J.Obstetr.Gynec.9 (1925) p.111

151 Scott, R.B. Te Linde, R.W. — External endometriosis. Ann.Surg.131(1950) p.697

152 Seeger, P.G. — Das Krebsproblem. Zschr.Krebsforsch.57(1951) p.387

153 Seeger, P.G. — dslb. p.113

154 Seelich, F. — Zur Frage der Ätiologie des Karzinoms. Hippokrates 19(1962) p.788

155 Seifert, G., Eichler, R. — Statistischer Beitrag zur Syntropie von Diabetes mellitus und Karzinom. Zschr. Krebsforsch. 60 (1954/55) p.200

156 Seybold, X. — Beitrag zur Pathologie und Klinik des Ovarialkarzinoms. Inaugural Dissertation Tübingen 1949

157 Smith, F.R. — Nationality and carcinoma of the cervix. Amer.J.Obstetr.Gynec.41(1941) p.424

158 Smythe, F.W. — A ten-year statistical report of carcinomas of the cervix. Amer.J.Obstetr.Gynec.34(1937) p.317

159 Southam, C.M. — Relationships of immunology to cancer. Cancer Res. 20(1960) p. 273

160 Stern, C.A. — Adenocarcinoma of the ovary with probable origin in Endometrial cyst. Amer.J.Obstetr.Gynec.75 (1958) p.282

161 Stoeckel. W. — Lehrbuch der Gynäkologie Hirzel Verlag Leipzig 1960 14. Auflage. p.121

162 Stöckl. E. — Zusammenhang zwischen Vorderlappenfunktion der Hypophyse und Uteruskarzinom. Arch.Geschwulstforsch.1(1949) p.300

163	Swatko, A.J.	Smegma in carcinoma of the cervix. Amer.J.Obstetr.Gynec.78 (1959) p.226
164	Schmähl, D., Krischke, W.	Krebsentstehung und Krebswachstum. Der Internist, Heft 3 (1963) p.71
165	Schmid, H.H.	Allgemeine Ätiologie der Eierstocksgeschwülste. Seitz-Amreich, Biol.u.Path.des Weibes, 5,2 Verlag Urban und Schwarzenberg 1953, p.631
166	Schmidt, F.	Krebs, Virus und Induktor. Akadem.Verlag Berlin 1960 p.46
167	Schmidt, F.	dslb. p.21
168	Schmidt, F.	dslb. p.119
169	Schmidt, O.	Charakterisierung und Mechanismus der krebserzeugenden Kohlenwasserstoffe. Naturwissenschaften 29 (1941) p.146
170	Schmidt-Elmendorff, H.R.	Prophylaxe des Zervixkarzinoms Zbl.Gynäk. 76,2 (1954) p.2215
171	Schneider, E.	Ein Beitrag zum primären Tubenkarzinom. Zbl.Gynäk.79,1 (1957) p.184
172	Schömig, G., Breitner, J.	Über das Vulvakarzinom. Strahlentherapie 82 (1950) p.115
173	Schottländer, J., Kermauner, F.	Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms. Verlag von Karger, Berlin 1912 p.625
174	Schroeder, R.	Beiträge zur normalen und patholog. Anatomie des Endometriums. Arch.Gynäk.98 (1912) p.81
175	Schubert, G.	Moderne Probleme der Krebsentstehung und Bekämpfung. Strahlentherapie 88 (1952) p.308
176	Schubert, G.	Neuere Anschauungen und Ergebnisse über das Krebsproblem und ihre Bedeutung für die Gynäkologie. Geburtsh.u.Frauenhk.12 (1952) p.385

177	Schwenzer, A.W.	Salpingographie mit Thorotrast vor 23 Jahren und Entstehung eines Ovarialkarzinoms. Geburtsh. u.Frauenhk. 17 (1957) p.225
178	Taussig, F.J.	Cancer of the Vulva. Amer.J.Obstetr.Gynec.40 (1940) p.764
179	Taussig, F.J.	nach Th.Liebl, Inaugural Dissertation, München 1937
180	Te Linde, R.	Discussion to endometrial hyperplasia by Novak, E. Amer.J. Obstetr.Gynec.32 (1936) p.695
181	Theilhaber, A.	Die Entstehung und Behandlung der Karzinome. Berlin 1914 p.35
182	Theilhaber, A.	dslb. p.19
183	Thiessen, P.	Die hormonrezeptorische Tumorentstehung als Ausdruck einer dienzephal-hypophysären Regulationsstörung. Zschr. Geburtsh., Stuttgart 137 (1952) p.138
184	Treusch, J.K.	Infrequency of carcinoma of the uterine cervix among jewish women. Amer.J.Obstetr.Gynec.52 (1946) p.162
185	Upton, A.C.	The dose-response relation in radiation-induced cancer. Cancer Res.21 (1961) p.717
186	Vavrik, E.	Die Tuberkulose und das Adenokarzinom der Tube. ref.in Ber.Gynäk., Berlin 62 (1957) p.314
187	Verschuer, O.v.	Leitfaden der Rassenhygiene. Georg Thieme Verlag Leipzig 1914
188	Virchow, R.	Die krankhaften Geschwülste. Berlin 1863

189	Vorster, R.	Zur Genese des Corpus Carcinoms. Zschr.Geburtsh., Stuttgart 148 (1957) p.4
190	Waitz, R.	Kraurosis vulvae und Vulvakarzinom. Zbl.Gynäk. 76, 2 (1954) p. 1056
191	Waldeyer, L.	Drei Fälle von primärem Tubenkarzinom. Zbl.Gynäk. 79, 1 (1957) p. 767
192	Walz, W.	Beitrag zur Karzinomentstehung im Corpus uteri durch Überfollikulinisierung. Zbl. Gynäk. 74, 2 (1952) p. 1256
193	Warburg, O.	Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Klin. Wschr. 12 (1925) p. 536
194	Warburg, O.	Über die Entstehung der Krebszellen. Strahlentherapie, Sonderband 34/35 (1956) Urban und Schwarzenberg, München p.42
195	Warburg, O.	Die Anaerobiose. Euromed 2 (1962) p. 14
196	Waschke, G.	Beitrag zur Frage der Beziehung zwischen der Hyperplasie des Endometrium und dem Korpuskarzinom. Geburtsh. u. Frauenhk. 15 (1955) p. 557
197	Waterman, G.W., Summer, J.	Carcinoma of the uterine corpus Amer. J. Obstetr. Gynec. 64 (1952) p. 1073
198	Way, S.	The Aetiology of Carcinoma of the body of the uterus. Obstetr. Gynec. Brit. Empire 61 (1954) p. 46
199	Weeks, L.R.	Primary carcinoma of the fallopian tube. Amer. J. Obstetr. Gynec. 64 (1952) p. 62
200	Werner, P.	Über das Auftreten von bösartigen Neubildungen an den weiblichen Genitalien nach Röntgentiefentherapie. Wien. klin. Wschr. 38, 1 (1925) p. 403

201	Winter, G.	Glandulär-zystische Hyperplasie und Korpuskarzinom. Zbl. Gynäk. 72, 1 (1950) p. 880
202	Woodcock, A.S.	Premalignant conditions of the vulva, with particular reference to chronic epithelial dystrophies. Brit. med. J. 5245 (1961) p. 127
203	Wynder, E.L. u.a.	A study of environmental factors in carcinoma of the cervix. Amer. J. Obstetr. Gynec. 68 (1954) p. 1016
204	Zeitz, H., Buttenberg, D.	Genitalkarzinom und Diabetes mellitus. Zbl. Gynäk. 77, 2 (1955) p. 1540

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H. -J. Spechter für die Überlassung des Themas und seine freundliche Betreuung.

Lebenslauf

Am 27.12.1923 wurde ich in Bad Soden im Taunus als Tochter des Kaufmanns Wilhelm R. Mann und dessen Ehefrau Else, geb. Herrenbrück, geboren. Ich besuchte nach 4 Jahren Volksschule die Oberrealschulen in Leverkusen, Berlin und Salem am Bodensee. Abitur im März 1942.

Im Sommer 1944 Beginn mit dem Medizinstudium an der Universität Heidelberg. Da infolge des Krieges kein Weiterstudium möglich war, arbeitete ich 2 Jahre im Lazarett und verschiedenen Krankenhäusern in Süddeutschland. Eheschließung 1947. Auswanderung nach Argentinien 1948. Nach dem Tode meines Mannes im Dezember 1957 Rückkehr mit meinen beiden Kindern nach Deutschland. Neubeginn des Medizinstudiums an der Universität Tübingen im Mai 1959. Ohne den Studienort zu wechseln legte ich im Frühjahr 1960 das Vorphysikum und im Oktober 1961 das Physikum ab. Im 2. klinischen Semester Übernahme des vorliegenden Themas als Doktorarbeit. Nach dem 6. klinischen Semester bestand ich im Dezember 1964 das Staatsexamen an der Universität Tübingen.